

Diskussion des Stellenwerts der Sentinel-Lymphonodektomie beim Malignen Melanom der Haut anhand des Patientenguts der Klinik für Dermatologie und Allergologie, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt;
retrospektive Auswertung der Jahre 1999-2009

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Josefine Beger, geborene Scheibner
geboren am 15.10.1987 in Dresden

Gutachter

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungsverzeichnis:

AJCC = American Joint Committee of Cancer

ALM = Akrolentiginöses Melanom

ASCI = Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic

CT = Computer Tomographie

CTLA-4 = Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen 4

DDG = Deutsche Dermatologische Gesellschaft

FAMMM = *familial atypical multiple mole-melanoma*

FNR = Rate falsch negativer Ergebnisse

iLND = immediate Lymph Node Dissection

IU = International Unit = Internationale Einheit

KHDF = Krankenhaus Dresden Friedrichstadt

KOF = Körperoberfläche

LDH = Lactatdehydrogenase

LMM = Lentigo-Maligna-Melanom

MIA = Melanoma Inhibitory Activity

MM = Malignes Melanom

MRT = Magnetresonanztomographie

MSLT-1 = Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial

NMM = Noduläres Malignes Melanom

NZN = Nävuszellnävus

PET = Positronen Emissions Tomographie

RT-PCR = Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

SLN = Sentinel Lymph Node = Sentinel-Lymphknoten

SLNE = Sentinel-Lymphonodektomie

SPSS = Statistical Package for Social Science

SSM = superfiziell spreitendes Melanom

TFT = Tod in Folge Tumorleiden

UICC = Union Internationale Contre le Cancer

WHO = World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Zielstellung und Einleitung	3
2.1 Das Maligne Melanom	8
2.1.1 Definition des Malignen Melanoms	8
2.1.2 Risikofaktoren	9
2.1.3 prognostische Faktoren und Klassifizierung des malignen Melanoms	11
2.1.4 Diagnostische Verfahren beim Malignen Melanoms	18
2.1.5 Therapeutische Verfahren beim Malignen Melanoms	21
2.1.6 Nachsorge des Malignen Melanoms	25
2.2 Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)	26
2.2.1 Aufbau der Lymphknoten	26
2.2.2 Konzept und Historie der Sentinel Lymphonodektomie	28
2.2.3 Ablauf der SLNE	29
2.2.4 Histologische Bearbeitung und Auswertung der Sentinel-Lymphknoten	33
2.2.5 Die S-Klassifikation	35
3 Methoden	37
3.1 Definition des Patientengutes und Erhebung der Rohdaten	37
3.2 statistische Methoden	38
4 Ergebnisse	45
4.1 Patienten	45
4.2 statistische Ergebnisse	63
4.2.1 Krankenhausinterne Inzidenz und Behandlungstrend SLNE	63
4.2.2 Rezidive in Subgruppe 1: „Keine SLNE laut Leitlinie“	64
4.2.3 Diagnostischer Wert der SLNE	65
4.2.4 Therapeutischer Wert der SLNE	66
4.2.5 SLNE negativ vs. SLNE positiv	78
4.2.6 Prädiktiver Score für SLN-Positivität	85
4.2.7 Vergleich der Gruppen Lymphknotendisektion positiv und Lymphknotendisektion negativ	95
5 Diskussion und Schlussfolgerung	98
5.1 Detektionsrate und falsch negative Ergebnisse	98
5.2 Rezidiv oder Tod bei Primärtumoren mit einer Eindringtiefe ≤ 1 mm	106
5.3 Einschlusskriterien für die SLNE im KHDF	107

5.4	Therapeutischer Effekt der SLNE	110
5.5	Vergleich des Patientenkollektivs SLNE durchgeführt mit anderen Studien	116
5.6	Prognostischer Wert der SLNE, Rate positiver SLN	117
5.7	Prädiktoren für einen positiven Befund der SLNE	120
5.8	Prädiktoren für das Auftreten von non-SLN	121
5.9	Was spricht gegen die SLNE?	122
6	Anhang	124
7	Literaturverzeichnis	125
	Danksagung	138
	Lebenslauf	139

1 Zusammenfassung

Beim Malignen Melanom der Haut handelt es sich um eine bösartige Tumorentität mit steigender Inzidenz und gleichbleibender Mortalität in Deutschland. Der Metastasierungsprozess betrifft in zwei Drittel der Fälle den SLN als erstes Zielorgan. Die Problematik des Malignen Melanoms, insbesondere im Bezug auf effektive Diagnostik und adäquate Therapie, ist somit sehr relevant. Diese Studie untersucht dazu retrospektiv die Ergebnisse der SLNE in der Hautklinik des KHDF über den Zeitraum 1999-2009. Es zeigte sich, dass im KHDF mit hoher Verlässlichkeit der dem Melanom zugehörige Sentinel lymphszintigraphisch geortet, intraoperativ selektiv aufgespürt und bei geringer Komplikationsrate operativ entfernt wurde. Die histologische Aufarbeitung erfolgte im pathologischen Institut des KHDF unter Verwendung der HE-Färbung, sowie der Immunhistologie mit mindestens 2 immunhistochemischen Markern. Die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kollegen der Nuklearmedizin und der Pathologie führte zu zufriedenstellenden Ergebnissen. Die Empfehlung der aktuellen deutschen Leitlinie zu Melanomen mit einer Tumordicke < 1 mm kann anhand der Studie bestätigt werden. Die Rezidivrate war sehr gering und rechtfertigt keinen routinemäßigen Einsatz der SLNE in dieser Patientengruppe. Ob eine Ausdehnung auf Tumore zwischen 0,76 und 1,00 mm erfolgen soll, kann nicht abschließend geklärt werden. Da bei allen rezidivierenden Tumoren dieser Gruppe eine Tumordicke $> 0,75$ mm bestand, sollte der Einsatz bei diesen Tumoren in einem größeren Kollektiv geprüft werden. Da Studien Vorteile durch Einsatz der SLNE auch im Kopf-Hals-Bereich nahelegen, sollte die Indikation zur SLNE in diesen Fällen gestellt werden. Die operative Umsetzung könnte in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Klinik für Hals-Nasen und Ohrenheilkunde erfolgen. Weiterhin ist der routinemäßige Einsatz der SLNE bei Tumoren > 4 mm bei akzeptablen chirurgischen und anästhesiologischen Risiken wünschenswert, um ein exaktes Tumorstaging zu ermöglichen und eine regionäre LK-Metastasierung und damit einhergehende Einbußen an Lebensqualität zu verhindern. Kongruent zur Studienlage zeigt vorliegende Studie, dass das Ergebnis der SLNE eine große prognostische Aussagekraft besitzt. Es zeigen sich signifikante Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit, sowie der Rezidivrate zwischen den Gruppen SLNE-negativ und -positiv.

Der Goldstandard als Stagingmethode kann durch die Studie validiert werden. Ein zentrales Anliegen war die Untersuchung des therapeutischen Effekts der SLNE. Unsere Studie zeigte Verbesserungen im krankheitsfreien Überleben, wie auch im Gesamtüberleben. Dies kann im Sinne eines therapeutischen Effekts interpretiert werden. Das Studiendesign (retrospektive Studie), die Patientenzahl und die teilweise zu kurze Nachbeobachtungszeit müssen bei der Interpretation dieser Ergebnisse bedacht werden. Ein weiteres Ziel war die Entwicklung eines Modells zur Prädiktion eines positiven Befundes bei der SLNE. Damit sollte eine präoperative Eingrenzung des Patientenkollektivs, vor dem Hintergrund der geringen Anzahl SLN-positiver Patienten, ermöglicht werden. Es konnten zwei starke Prädiktoren (Tumordicke, Ulzeration) im Einklang mit der momentanen Studienlage identifiziert werden. Ein klinischer Einsatz ist bisher noch nicht möglich. Eignung und Übertragbarkeit müssen an weiteren Patienten überprüft werden. Die sich an die SLNE anschließende iLND erfolgte im KHDF verlässlich. In der deskriptiven Statistik wurden auch hier prädisponierende Faktoren beschrieben. Aufgrund der kleinen Kollektivgröße besitzen diese aber keine statistische Aussagekraft.

2 Zielstellung und Einleitung

Obwohl das Maligne Melanom der Haut mit einer standardisierten Inzidenz von 12 pro 100 000 Einwohner im Jahr zu den weniger häufigen Hauterkrankungen gehört und erst an dritter Stelle der Häufigkeit von Hautkrebs steht, ist es auch gleichermaßen die am häufigsten tödlich verlaufende Hautkrankheit der weißen Bevölkerung (32). Auch wenn aktuell eine Stabilisierung der Mortalität auf 2,6/ 100 000 bei Männern bzw. 1,7/ 100 000 bei Frauen in Deutschland erreicht werden konnte, übersteigt die Mortalität des Malignen Melanoms noch immer die aller anderen Hauttumoren zusammen (151,68). Die Problematik des schwarzen Hautkrebses wird dadurch verstärkt, dass es sich mittlerweile um die solide Tumorentität mit der höchsten Inzidenzsteigerung handelt (175, 91). Im Zeitraum von 1985 bis 2000 ist ein Anstieg der Inzidenzrate von 6 auf 12 Fälle pro 100000 Einwohner und Jahr zu erkennen, somit kam es in den fünfzehn Jahren zu einer Verdopplung des Neuauftretens (52,54). Diese Zahlen verdeutlichen die Bedeutung der Forschung zu diesem Thema.

Beim Malignen Melanom ist bekannter Weise die Metastasierung ausschlaggebend für die Mortalität. Dabei sind mindestens zwei Drittel der Erstmetastasierung auf den loco regionären Lymphabfluss beschränkt (174,65). Dies lässt ein diagnostisches-, wie auch therapeutisches Eingreifen an dieser Stelle sinnvoll erscheinen. Zunächst wurde dieses Konzept im Rahmen der prophylaktischen radikalen Lymphadenektomie praktiziert. Bei dieser Methode konnten nur in etwa 25 % der entnommenen Lymphknoten okkulte Metastasen detektiert werden. Der Eingriff hat verschiedene methodisch bedingte Nachteile. Es war keine, beziehungsweise nur eine geringe Verbesserungen der 5-Jahresüberlebenszeit zu verzeichnen. Zusätzlich ist der Eingriff mit einer hohen Morbiditätsrate behaftet. Aus genannten Gründen wurde die radikale Lymphknotendissektion 1992 zu Gunsten der selektiveren Sentinel Lymphonodexzision (SLNE) verlassen. Das Ergebnis der SLNE stellt einen der wichtigsten Klassifikations- und Prognosefaktoren des Malignen Melanoms dar. Deshalb fand die diagnostische Methode 1997 Einzug in die Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und wurde als Routinestaging bei einer Eindringtiefe von > 1 mm oder Ulzeration des Primärtumors deklariert. Der diagnostische Wert der SLNE ist unbestritten. Neben der Risikostratifizierung ist außerdem das Resultat der SLNE als Entscheidungshilfe über die darauffol-

gende radikale Lymphadenektomie sowie adjuvante Therapiemaßnahmen von Bedeutung. Allerdings wird die Frage nach einer Lebensverlängerung durch SLNE weiterhin kontrovers diskutiert. Fraglich ist nach wie vor, ob der Nutzen des Eingriffes im Verhältnis zum potentiellen Risiko steht.

Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass eine perioperative Morbidität besteht. Das chronische Lymphödem ist zwar deutlich seltener als bei der klassischen Lymphknotendisektion, aber Blutungen und Infektionen sind übliche Operationsrisiken. Die Problematik wird dadurch akzentuiert, dass nur ein geringer Teil der untersuchten Patienten von der SLNE profitieren, da sich nur bei ca. 20 % der Patienten der Sentinel als positiv erweist und der Eingriff somit eine Konsequenz nach sich zieht. Auch der Begriff der falsch positiven *sentinel lymph nodes* (SLN) wird von Gegnern der Methode angeführt, damit sind Lymphknoten gemeint, die auch bei Verzicht auf die SLNE nie klinisch relevant würden (164).

Im Kontext dieser Diskussion ist auch die Bewertung der SLNE als reine Staging Untersuchung in der deutschen Leitlinie zu nennen. Vor diesem Hintergrund wäre zum einen der Beweis der therapeutischen Relevanz wünschenswert. Zum anderen sollte möglichst präoperativ eine optimierte Eingrenzung des Patientengutes erfolgen um unnötige Eingriffe zu vermeiden.

In folgender Studie soll die retrospektive Aufarbeitung der Ergebnisse der SLNE anhand eines definierten Patientengutes der Klinik für Dermatologie des Krankenhauses Dresden Friedrichstadt im Zeitraum von 1999-2009 erfolgen. Epidemiologische, klinische und histopathologische Daten der Patienten sollen registriert und der Vergleichbarkeit wegen in Untergruppen dargestellt werden. Ein Behandlungstrend innerhalb der untersuchten Jahre soll deutlich werden, indem die Anzahl der Melanompatienten- und die Anzahl durchgeführter SLNE pro Jahr dargestellt wird. Anhand der gewonnenen Daten werden verschiedenen Untersuchungen, wie im Folgenden erläutert, durchgeführt.

Zum Einen soll die Häufigkeit von Rezidiven mit besonderem Augenmerk auf Lymphknotenmetastasen und tumorbedingtem Tod in der Patientengruppe mit einer Tumordicke ≤ 1 mm und fehlender Ulzeration vor dem Hintergrund der momentanen Regelung durch die Leitlinien quantifiziert werden. Daran soll die Einschränkung der Me-

thode auf Patienten mit einer Mindesteindringtiefe von 1 mm oder bestehender Ulzeration des Tumors kritisch beleuchtet werden.

Des Weiteren wird der diagnostische Wert der SLNE beurteilt. Dabei wird einmal die Detektionsrate des Schildwächterlymphknotens als Vergleich von präoperativ markierten und intraoperativ aufgefundenen Lymphknoten untersucht. Außerdem soll die Rate falsch negativer Ergebnisse in unserem Patientenkollektiv aufgezeigt werden, wobei ein falsch negatives Ergebnis als Auftreten von Lymphknotenmetastasen im loco-regionären Abstromgebiet trotz histologisch negativen Sentinel-Lymphknoten definiert ist. Die Komplikationsrate in unserem Patientenkollektiv wird dokumentiert und mit der Komplikationsrate bei radikaler Lymphknotendissektion verglichen.

Auch der Prognoseunterschied von Sentinel-Lymphknoten (SLN) positiven- im Vergleich zu SLN negativen Patienten wird anhand unseres Patientengutes dargestellt, um den Wert der SLNE zur Risikostratifizierung zu untermauern. Der Prognoseunterschied bezieht sich dabei auf Gesamt- und tumorbezogenes Überleben des Patienten, sowie Metastasierung allgemein und Lymphknotenmetastasierung im Speziellen.

Der therapeutische Wert der SLNE soll anhand des Vergleiches zweier Patientengruppen; einer Gruppe, bei der bei einer Eindringtiefe > 1 mm und/oder Ulzeration die SLNE durchgeführt wurde und einer Gruppe gleichem Tumorstadiums, bei der der Eingriff aus unterschiedlichen Gründen unterblieb, aufgezeigt werden. Es erfolgt eine Untersuchung der Überlebenszeit, des tumorbezogenen Überlebens und der Rezidivfreiheit im Vergleich beider Gruppen.

Eine bessere Selektion der Patienten für die SLNE wäre wünschenswert. Dazu muss auch eine Untersuchung von klinischen und histopathologischen Faktoren, die eine SLNE-Positivität vorhersagen, stattfinden. Mit Hilfe eines statistischen Regressionsmodells (logistische Regression mit SPSS) wird ein prädiktiver Score zur Eingrenzung des Patientengutes erstellt, der eventuell auch in der Praxis Anwendung finden soll.

Auch die Faktoren, die für weitere positive Lymphknoten im Rahmen der darauffolgenden Lymphknotendissektion prädisponieren, werden mit Hilfe des statistischen Regressionsmodells eruiert.

Folgende **Hypothesen** können formuliert werden:

1. Auch im Patientengut der Hautklinik des Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt ist, entsprechend dem weltweiten Anstieg der Melanomhäufigkeit, eine Zunahme der krankenhausinternen Inzidenz des malignen Melanoms zu verzeichnen.
2. Die Anwendung der SLNE im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt hat seit ihrer Einführung kontinuierlich zugenommen.
3. Melanome mit einer Eindringtiefe $\leq 1\text{mm}$ haben ein sehr geringes Metastasierungspotential, so dass hier der Einsatz der SLNE überflüssig ist.
4. Eine Metastasierung, insbesondere die lymphogene Metastasierung, tritt bei Patienten, bei denen trotz einer Eindringtiefe $> 1\text{mm}$ und/ oder Ulzeration keine SLNE durchgeführt wurde, häufiger auf.
5. Eine Metastasierung, insbesondere die lymphogene Metastasierung, tritt bei Patienten, bei denen trotz oben genannter Risikofaktoren keine SLNE durchgeführt wurde, früher auf.
6. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, bei denen eine SLNE mit anschließender radikaler Lymphknotendisektion durchgeführt wurde, unterscheidet sich von der Überlebenswahrscheinlichkeit bei fehlender Durchführung.
7. Patienten, bei denen trotz einer Eindringtiefe $> 1\text{mm}$ und/ oder Ulzeration keine SLNE durchgeführt wurde, versterben häufiger in Folge des Tumorleidens als die Vergleichsgruppe.
8. Patienten, bei denen trotz einer Eindringtiefe $> 1\text{mm}$ und/ oder Ulzeration keine SLNE durchgeführt wurde, versterben früher in Folge des Tumorleidens als die Vergleichsgruppe.
9. Ein Fortschreiten der Metastasierung ist bei SLN positiven Patienten häufiger als bei SLN-negativen Patienten.
10. Die Metastasierung, insbesondere die lymphogene Metastasierung, erfolgt bei SLN-positiven Patienten früher als bei SLN- negativen Patienten.
11. Es gibt einen Unterschied in Gesamt- und tumorbezogener Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit negativer SLNE im Vergleich zu Patienten mit positiver SLNE.

12. SLN-positive Patienten versterben häufiger in Folge des Tumorleidens als SLN-negative Patienten.
13. SLN-positive Patienten versterben früher in Folge des Tumorleidens als SLN-negative Patienten.
14. Es bestehen Faktoren, die für einen positiven Befund bei der SLNE prädestinieren.
15. Es können Faktoren ermittelt werden, die das Auffinden von weiteren positiven Lymphknoten bei der Lymphknotendissektion vorhersagen.

2.1 Das Maligne Melanom

2.1.1 Definition des Malignen Melanoms

Das Maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich ganz überwiegend an der Haut manifestiert. Selten kommt er auch am Auge (Uvea und Retina), an den Hirnhäuten und an Schleimhäuten verschiedener Lokalisation vor. Ein Malignes Melanom kann entweder über eine Serie genetischer Veränderungen de novo in vorher gesunder Haut entstehen oder in Nähe vorbestehender melanozytärer Nävi entstehen (183).

Man unterscheidet verschiedene histologische Tumortypen. Mit 57,4 % stellt das superfiziell spreitende Melanom (SSM) den häufigsten Subtyp dar. Typisch für diese Tumorentität ist ein primär horizontales Wachstum. Klinisch imponiert zumeist eine unregelmäßig begrenzte, asymmetrische Macula oder Plaque. Auffällig ist eine farbliche Inhomogenität, die durch Regression und entzündliche Reaktionen bedingt ist. Sekundär kann es zum Entstehen knotiger Anteile kommen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren, somit ist es der Subtyp, der am zeitigsten auftritt (48). An zweiter Stelle steht das noduläre maligne Melanom (NMM). Die Ausbreitungsrichtung des nodulären Melanoms ist primär vertikal. Demnach ist die Anamnese kürzer als beim SSM. Klinisch wächst das NMM exophytisch meist als ein farblich relativ homogenes, schwärzliches Knötchen mit glatter Oberfläche. Unter den NMM finden sich gehäuft auch amelanotische (nichtpigmentierte) Varianten. Regressionszeichen sind eher selten, häufig sind Ulzerationen. Mit großem Abstand folgt das Lentigo-maligna-Melanom (LMM). Dieses entwickelt sich aus einer meist Jahre oder Jahrzehnte bestehenden Lentigo maligna. Die Lentigo maligna ist eine pigmentierte Macula in stark sonnenexponierten Regionen, meist im Gesicht. Diese tritt bevorzugt bei älteren Patienten auf, insbesondere bei Frauen. Die Lentigo maligna wird als spezieller Typ des Melanoma in situ angesehen. Zunehmend inhomogene und verstärkte Pigmentierung in der präexistente makulösen Veränderung weisen auf Transformation in ein LMM hin. An vierter Stelle steht das akrolentiginöse Melanom (ALM). Es entwickelt sich an Handinnenflächen, Fußsohlen, sowie den Phalangen. Häufig ist ein Vorkommen im peri- und subungalen Bereich. Während das ALM an Handinnenflächen und Fußsohlen dem SSM gleicht, ist die Diagnose am Nagelorgan erschwert. Zur Abgrenzung von subungalen

Hämorrhagien ist auf das Hutchinson-Zeichen zu achten. Dies bedeutet, dass ein Teil von Nagelpfalz oder Haut ebenfalls bräunlich pigmentiert ist. Das ALM ist bei dunkelhäutigen Individuen der häufigste Subtyp (67). Neben den vier Haupttypen existieren auch weitere Varianten. Es können Melanome auf kongenitalen NZN, desmoplastische Melanome, nävoide Melanome, Ballonzellmelanome und spitzoide Melanome mit Zügen des Nävus Spitz unterschieden werden. Eine diagnostische Herausforderung sind amelanotische Varianten. Bei zunehmender Entdifferenzierung haben diese Melanomzellen die Fähigkeit zur Pigmentierung verloren. Die Prognose ist aufgrund später Diagnose meist schlecht. Wegen der Seltenheit dieser Tumortypen werden sie unter Sonstige zusammengefasst, auch in dieser Studie.

Subtypen	Abkürzung	prozentualer Anteil (%)
superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4
noduläres Melanom	NMM	21,4
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,8
akrolentiginöses Melanom	ALM	4,0
sonstige		4,9

Tabelle 1: Klinisch-histologische Subtypen im deutschsprachigen Raum nach Daten des Zentralregisters Malignes Melanom n= 30015 1983-1995 (48)

2.1.2 Risikofaktoren

Bei den Faktoren, die zu einem erhöhten Melanomrisiko beitragen, kann zwischen genetisch determinierten und umweltbezogenen Faktoren unterschieden werden. In 10 % aller malignen Melanome findet sich eine positive Familienanamnese. Oft werden familiäre Melanome im Rahmen des atypischen Nävus-Syndroms bzw. des *familial atypical multiple mole-melanoma* (FAMMM) gesehen. Bei einem Großteil dieser Patienten konnte eine Deletion auf dem kurzen Arm des Chromosom 9 nachgewiesen werden. An diesem Genort befindet sich das Tumorsuppressorgen CDKN2A. Die Penetranz dieser Mutation kann dabei durch UV Strahlung und durch einen Polymorphismus im Melanom 1 Rezeptor, der für helle Haut, blaue Augen und Sonnenempfindlichkeit mitverantwortlich ist, verstärkt werden. Allerdings haben Studien gezeigt, dass bei einigen familiären Melanomen keine CDKN2A Mutationen vorliegt, was für eine genetische Heterogenität des Melanoms spricht (121). Weiterhin wird eine erhöhte Melanom Anfälligkeit bei Mutation des Breast Cancer Antigen dokumentiert. Um das 200-

fache erhöht ist das Melanomrisiko bei der Xeroderma pigmentosa, wobei hier vor allem Lentigo maligna-Melanome (LMM) auftreten. Prädisponierend für eine Melanomkrankung sind auch polygene Konstitutionen, insbesondere rotblonde Individuen mit blauen Augen. Das relative Risiko, ein Melanom zu entwickeln ist bei Rothaarigen 2,38, bei Blonden 1,84 im Vergleich zu Personen mit dunkelbraunen oder schwarzen Haaren (15). Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor sind multiple solare Lentigines. Das relative Risiko beträgt hier 3,17. Beim Auftreten von melanozytären Nävi verdoppelt sich das Risiko bei einer Anzahl von 11-50 melanozytären Nävi, Auftreten von mehr als 50 ist mit einem 4-fachen Risiko behaftet und eine Anzahl von größer 100 sogar mit einem 8-fachen Risiko, im Bezug auf Personen, die weniger als 10 melanozytäre Nävi aufweisen. Die Anzahl melanozytärer Nävi ist der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Entstehung eines MM (49). Das Auftreten von mehr als 10 atypischen Nävi erhöht das Melanomrisiko um den Faktor 12. In der Diskussion ist die Entartungswahrscheinlichkeit von kongenitalen Nävuszellnävi. Während mittelgroße kongenitale Nävuszellnävi (1,5-2,0 cm) nur ein leicht gesteigertes Risiko aufweisen, nennen Studien bei kongenitalen NZN > 20 cm eine Entartungswahrscheinlichkeit von 4,5 % innerhalb einer 5-Jahresperiode (95).

Neben dem konstitutionellen Phänotyp tragen Umwelteinflüsse maßgeblich zur Entstehung von Melanomen bei. Dabei ist die UV-Strahlung der wichtigste, am besten dokumentierte Risikofaktor. Die UV-Strahlung trägt durch die Induktion von DNA-Schäden, Entzündung und Immunsuppression zur Karzinogenese bei. Während beim weißen epithelialen Hautkrebs vor allem eine kumulative Sonnendosis das Erkrankungsrisiko erhöht, führt beim MM insbesondere kurzzeitige, intensive UVB-Exposition in Kinder- und Jugendjahren, die meist mit einem Sonnenbrand einher gehen, zur Steigerung des Risikos (75). Eine Ausnahme stellt hierbei das LMM dar, welches durch eine hohe kumulative UV-Exposition ausgelöst wird. Entgegen der früher vertretenen Annahme birgt nicht nur die UVB-Strahlung, sondern auch die UVA-Strahlung das Risiko zur Melanominduktion (128). Dies ist insbesondere im Zusammenhang mit der steigenden Nutzung von Solarien, in denen selektiv UVA-Strahlung zur Anwendung kommt, zu nennen. Die langwellige UVA-Strahlung dringt tiefer in die Haut ein und übt immunsupprimierende Wirkungen aus (7). Die konsequente Benutzung von Sonnencremes ist protektiv und senkt die Melanominzidenz signifikant, allerdings sind Lücken

im Bereich des UV-A Schutzes zu erkennen (61,66). Ein weiterer Faktor, der maßgeblich zur Melanomentstehung beiträgt, ist das Immunsystem. Eine Immunsuppression jedweder Genese führt zu einer gering, aber statistisch signifikant erhöhten Inzidenz von Melanomen (17).

2.1.3 prognostische Faktoren und Klassifizierung des malignen Melanoms

Verschiedene Faktoren tragen zur Prognose des malignen Melanoms bei. Neben der möglichen Risikoabschätzung helfen uns die evaluierten Prognosefaktoren auch beim Schaffen offizieller Schemata zur Stadieneinteilung. Die Stadieneinteilung erfolgt beim Melanom, wie auch bei anderen Tumoren nach dem TNM System. Dabei steht T für die Klassifikation des Primärtumors, N für die Klassifikation der regionären Lymphknoten und M für das Auftreten von Fernmetastasen. 2001 wurde von der AJCC (American Joint Committee of Cancer) eine TNM-Klassifikation und eine darauf basierende Stadieneinteilung vorgeschlagen, die auch von der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) akzeptiert wurde. Basierend auf der zu dieser Zeit gültigen Klassifikation wurde 2001 die prognostische Signifikanz verschiedener klinischer und histologischer Faktoren in der AJCC-Validierungsstudie von Balch untersucht (11). Der Großteil der Ergebnisse dieser Studie ist noch immer relevant. Die Faktoren, die sich in dieser Studie als relevant erwiesen, wurden im Klassifizierungssystem der AJCC berücksichtigt. Aktuell erfolgte eine Überarbeitung des Staging-Systems. Die neue Fassung der TNM-Klassifikation der AJCC erschien im Januar 2010. Die Änderungen sind in der 7. Edition des AJCC-Manuals niedergelegt. Veränderungen sind im Folgenden erläutert, konnten aber in vorliegender Studie noch nicht berücksichtigt werden, da die Tumoren im Untersuchungszeitraum nach zur damaligen Zeit aktuellem Staging-System klassifiziert wurden.

Klinische Faktoren

Zu den klinischen Prognosefaktoren gehört das Geschlecht. In der AJCC-Validierungsstudie zeigte sich ein eigenständiger Einfluss des Geschlechts auf die Prognose, möglicherweise durch geschlechtsdifferentielle Nutzung von Eigenuntersuchung

und Nutzung von Vorsorgeangeboten. Die Überlebensrate von Frauen war besser als die von Männern. Die Mortalität bei weiblichen Melanom-Patienten beträgt 1,7/100000, während sie bei Männern 2,6/100000 beträgt (13). Da das Geschlecht in den TNM-Stadien 1 und 2 nur den sechstwichtigsten prognostischen Faktor darstellt und in den Stadien 3 und 4 keine prognostische Bedeutung hat, wird es momentan nicht im offiziellen Klassifizierungssystem berücksichtigt.

Auch das Alter erwies sich in multivarianter Analyse als unabhängiger prognostischer Faktor. Es wird ein kontinuierlicher Rückgang des rezidivfreien Überlebens mit zunehmendem Alter beschrieben. Die Überlebensverschlechterung ist insbesondere bei Individuen mit einem Alter > 60 Jahre auffällig (134). In den Stadien 1 und 2 rangiert das Alter als prognostischer Faktor an dritter Stelle, im Stadium 3 an fünfter. Bisher wurde das Alter im AJCC-Schema nicht berücksichtigt.

Außerdem stellt die Lokalisation des Primärtumors einen prognostischen Faktor für das Überleben dar. Als prognostisch schlechte Lokalisationen werden Thorax, Arme, Nacken und Kapillitium beschrieben, auch als TANS-Regionen bezeichnet (50). In der AJCC-Validierungsstudie wurde ein einfacheres Konzept angewandt. Es wurde zwischen Melanomen der Extremitäten und Melanomen des restlichen Integuments, inklusive Kopf und Hals unterschieden. In diesem Vergleich korrelierten Melanome der Extremitäten mit einem bessern Überleben. Die Tumorlokalisation lag im Bezug auf die Prognose sowohl in den Stadien 1 und 2 als auch im Stadium 3 an vierter Stelle und wird im aktuellen Staging-Schema nicht berücksichtigt.

Histopathologische Faktoren

Den Parameter mit der höchsten Vorhersagekraft stellt die Tumordicke nach Breslow dar (16). Diese wird als vertikaler Durchmesser ab dem Stratum granulosum bis zur tiefsten identifizierbaren Tumormanifestation definiert. Eine andere Definition bezeichnet die Tumordicke als Ausdehnung des Tumors von der Basis bis zum höchsten Punkt der über die Hautoberfläche hinausragenden Struktur (11). Die Vermessung erfolgt im histologischen Präparat. In der AJCC-Studie bestätigte sich eine Beziehung zwischen Tumordicke und 10-Jahres-Überlebenszeit als nichtlineares mathematisches Modell. Die Tumordicke steht in den Stadien 1 und 2 an erster Stelle der prognostisch signifikanten Faktoren und ist das wichtigste Unterscheidungskriterium zwischen Sta-

dium 1 und 2. Auch wenn es sich bei der Korrelation von Tumordicke und Überleben um eine kontinuierlich zunehmende Größe handelt und keine Bruchstellen, an denen sich die Prognose deutlich verschlechtert definiert sind, erfolgt in der T Klassifikation, der Praktikabilität halber, die Einteilung in bestimmten Gruppen.

T-Klassifikation	Tumordicke nach Breslow
T 1	$\leq 1,00$ mm
T 2	1,01-2,00 mm
T 3	2,01-4,00 mm
T 4	$> 4,00$ mm

Tabelle 2: Tumordicke nach Breslow

Von Clark wurde 1969 die Bedeutung der Mikroinvasion von Melanomzellen in Schichten der Dermis und des subkutanen Fettgewebes hervorgehoben. Dies führte zur Klassifikation des Invasionslevels nach Clark. Die Autoren definierten fünf Invasionsstufen, die mit dem Überleben korrelierten.

Level 1	Tumorzellen nur in der Epidermis
Level 2	Eindringen bis in das Stratum papillare
Level 3	Durchsetzen des gesamten Stratum papillare
Level 4	Tumorzellen bis in das Stratum reticulare
Level 5	Tumorzellen bis in das subkutane Fettgewebe

Tabelle 3: Invasionslevel nach Clark

Im Vergleich von Invasionsstufe und Tumordicke ergab sich in weiteren Studien, dass beide Parameter bei einem repräsentativen Anteil der Melanome nicht übereinstimmten. Des Weiteren ergab eine Metaanalyse von 54 Studien zu diesem Thema, dass in der weit überwiegenden Zahl der Studien die Tumordicke wesentlich aussagekräftiger als der Clarklevel war (149). In einer Studie zur prognostischen Bedeutung des Invasionslevels in Abhängigkeit von der Tumordicke zeigte sich, dass bei einer Tumordicke ≤ 1 mm die Invasionsstufe einen hochsignifikanten Einfluss auf die Prognose hat (20). Diese Gesetzmäßigkeit wurde in der AJCC- Studie 2001 bestätigt und das Invasionslevel fand bei Melanomen mit einer Tumordicke ≤ 1 mm zur Hilfe bei der Eingruppierung Eingang. Bis zum Jahr 2009 wurde der Invasionslevel in der TNM-Klassifikation der AJCC berücksichtigt. Ab 2010 wird das Invasionslevel als Klassifizierungsfaktor bei Tumoren mit einer Tumordicke von ≤ 1 mm zu Gunsten der Mitoserate verlassen.

Die Mitoserate wird histologisch als Anzahl der Mitosen pro mm^2 definiert. In einer neuen Studie der AJCC in die mehr als 10000 Patienten eingeschlossen wurden, erwies

sich die Mitoserate als zweitwichtigster inverser Prädiktor des Überlebens, nach der Tumordicke. Von besonderer Bedeutung ist die Mitoserate bei dünnen Melanomen. So führt der histologische Nachweis von ≥ 1 Mitose/mm² bei T1 Melanomen zur Klassifizierung als T1b (55,112).

Ein weiteres prognostisches Kriterium stellt die Ulzeration des Tumors dar. Die Ulzeration ist als teilweise oder vollständige Unterbrechung der oberflächlichen Epidermis über dem Tumor definiert. In zahlreichen Studien erwies sich die Ulzeration als unabhängiger negativer prognostischer Parameter für das Überleben (11). Die 10-Jahres-Überlebenszeit von Patienten mit ulzeriertem Melanom betrug 50 % im Gegensatz zu 79 % bei Patienten ohne Ulzeration. Auch das Auftreten von Fernmetastasen war hochsignifikant mit der Ulzeration des Primärtumors verknüpft (49). Aus der AJCC-Validierungsstudie ging die Ulzeration als zweitwichtigster Faktor hervor. Aus diesen Gründen fand die Ulzeration Einzug ins Klassifizierungssystem.

Die Regression des Primärtumors ist als immunologisches Phänomen zu deuten. Der Vorgang der Regression verläuft in drei Stadien: Das erste Stadium ist durch ein dichtes lymphozytäres Infiltrat innerhalb des Tumors charakterisiert. Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich eine Abnahme der Tumorzellformationen. Es kommt zur Zunahme des Bindegewebes in dieser Zone. Das Endstadium lässt keine Melanomzellformationen mehr erkennen. Es erfolgte ein kompletter bindegewebiger Ersatz. Über vollständige Regression primärer Melanome wurde berichtet. Ob die Regression eine prognostische Bedeutung besitzt, ist bisher nicht gesichert.

Prognostische Faktoren in Stadium 3 und 4

Neben der Ulzeration des Primärtumors, der Lokalisation und dem Alter des Patienten als primärtumorbezogene Variablen spielen im Stadium 3 vor allem lymphknotenbezogene Variablen eine Rolle. An erster Stelle steht die Anzahl der Lymphknotenmetastasen. Auf der Basis der AJCC-Validierungsstudie wurde herausgefunden, dass die Unterscheidung von 1 vs. 2 vs. 3 vs. ≥ 4 befallene Lymphknoten am besten mit der Überlebenszeit korreliert. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten stellt ein wichtiges Gruppierungskriterium bei der aktuellen AJCC-Stadieneinteilung dar (49).

Ein weiterer prognostischer Unterschied ergab sich aus dem Vergleich von Mikro- und Makrometastasen. Während Mikrometastasen als okkulte Metastasen, die klinisch und

apparativ nicht festzustellen waren, definiert werden, sind Makrometastasen klinisch oder apparativ manifeste Metastasen. Als Grenze gilt ein Wert von ≤ 2 mm für Mikrometastasen und > 2 mm für Makrometastasen. Im Vergleich der 5-Jahres-Überlebenszeit zeigte die AJCC-Studie 61 % bei Mikro- und 46 % bei Makrometastasierung (49). Die Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasierung stellt das zweitwichtigste prognostische Kriterium dar. Diesem Sachverhalt wird in der aktuellen Stadieneinteilung Rechnung getragen. Eine weitere Neuerung in der Klassifikation der AJCC bezieht sich auf die Definition von Mikrometastasen. Während in der 6. Auflage des AJCC-Manuals ein Tumorzellkonglomerat von mindestens 0,2 mm nachgewiesen sein musste, um die Definition nodale Metastasierung zu erfüllen, ist in der neuen Ausgabe keine untere Schwelle definiert. Bereits der Nachweis einer einzigen Tumorzelle im Lymphknoten führt zu einer Klassifizierung als Stadium 3 (55,112).

Im Stadium 4 wird allgemein nur eine Überlebenszeit von 6-8 Monaten angegeben. Dies bedingt, dass nur wenige prognostische Kriterien definiert sind. Die Lokalisation der Metastasen stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Sinnvoll erscheint die Differenzierung zwischen viszeraler-, nicht viszeraler Metastasierung und eines isolierten Befalls der Lunge. Die AJCC-Studie zeigte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 59 % bei nichtviszeraler Metastasierung gegenüber 41 % bei viszeraler Ausbreitung. Eine isolierte Lungenbeteiligung zeigt einen günstigeren Krankheitsverlauf im Vergleich zur viszeralen Metastasierung (94). Obschon die Anzahl der befallenen Organe als prognostischer Faktor durch die AJCC-Studie gesichert wurde, wird sie im aktuellen AJCC-Schema nicht berücksichtigt.

Als bisher einziger serologischer Marker spielt die Erhöhung der Serum-Lactatdehydrogenase im Stadium 4 eine Rolle. Bei der LDH handelt es sich um ein Enzym, dass die Oxidation von Lactat zu Pyruvat katalysiert. Das Enzym kommt ubiquitär in den Körperzellen vor, je nach Gewebe liegen verschiedene Isoformen vor. Eine Zellschädigung jedweder Genese führt zum Anstieg der LDH im Serum. Die LDH wurde in das aktuelle Klassifizierungssystem aufgenommen.

Rangfolge	Stadium 1 und 2	Stadium 3	Stadium 4
1	Tumordicke	Anzahl Lymphknotenmetastasen	Lokalisation Fernmetastasen nichtviszeral- vs. Viszeral
2	Ulzeration neu auf Position 2: Mitoserate	Mikro- vs. Makrometastasen	Anzahl befallener Organe
4	Alter	Ulzeration	Serum-LDH Spiegel
5	Lokalisation	Lokalisation	
6	Invasionsstufe	Alter	
7	Geschlecht		

Tabelle 4: Rangfolge prognostische signifikanter Faktoren in multivarianter Analyse (21), **Neuerung (AJCC 2010) farblich hervorgehoben** (55)

TNM-Klassifizierung

In der Stadieneinteilung unterscheidet man das Primärstadium, zu dem Stadium 1 und 2 gehören, vom Stadium 3 mit lokoregionärer Lymphknotenmetastasen und dem Stadium 4 mit Fernmetastasen.

Das Stadium 1 ist durch das Fehlen von Lymphknoten- und Fernmetastasen definiert. Es handelt sich um eine rein regionäre Tumorerkrankung. Die Differenzierung zwischen Stadium 1 und 2 erfolgt in erster Linie aufgrund der Tumordicke. Folgende Unterscheidungen können getroffen werden:

Zum Zweiten wird zwischen ulzerierten- und nicht ulzerierten Melanom unterschieden. Bei fehlender Ulzeration wird die T-Kategorie mit einem a versehen, bei vorhandener Ulzeration wird ein b angefügt. Weiterhin fließt die Mitoserate in die Entscheidung ein, allerdings nur bei Melanomen mit einer Tumordicke ≤ 1 mm. Wenn eine Mitose/mm² vorhanden ist kommt es zur Klassifizierung als T1b.

T 1	a	$\leq 1,00$ mm	ohne Ulzeration oder Mitosen
	b		mit Ulzeration oder mindestens 1 Mitose/mm³
T 2	a	1,01-2,00 mm	ohne Ulzeration
	b		mit Ulzeration
T 3	a	2,01-4,00 mm	ohne Ulzeration
	b		mit Ulzeration
T 4	a	> 4,00 mm	ohne Ulzeration
	b		mit Ulzeration

Tabelle 5: Primärtumor (T), **Neuerungen (AJCC 2010) farblich hervorgehoben** (55)

Im Stadium 3 werden Patienten mit einer nachgewiesenen Lymphknotenbeteiligung zusammengefasst. Der Nachweis kann klinisch, radiologisch, ultraschallgestützt oder mit Hilfe der SLNE erfolgen. Außerdem gehören auch Patienten, die Satelliten- oder Intransit-Metastasen aufweisen, in diese Gruppe. Sowohl Satelliten- als auch Intransit-Metastasen sind Hautmetastasen zwischen Primärtumor und regionären Lymphknoten. Als Ursache für ihr Entstehen wird ein „Sich-Verfangen“ von Tumorzellen in kleinen Lymphgefäßen mit nachfolgender Tumorzellproliferation angenommen. Die willkürliche Trennung in Satellitenmetastasen, die in einem Abstand von < 2 cm vom Primum und Intransitmetastasen, die in einem Abstand > 2 cm auftreten, wurde wegen prognostischer Irrelevanz verlassen. Das Auftreten von Satelliten- oder Lymphknotenmetastasen wird als N2c klassifiziert. Der lokoregionäre Lymphknotenstatus ist wie folgt definiert.

Außerdem trägt die Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen zur Klassifizierung bei. Mikrometastasierung wird mit a vermerkt, bei Makrometastasierung wird ein b angefügt. Der zusätzliche Befall nachgeordneter Lymphknotenstationen oder die Drainage über zwei Lymphknotenstationen wird auch dem Stadium 3 zugeordnet.

N0		keine Lymphknotenmetastasen vorhanden, neu: keine Tumorzellen nachweisbar	
N1	a	Befall eines Lymphknoten	Mikrometastasierung
	b		Makrometastasierung
N2	a	Befall von 2 oder 3 Lymphknoten	2-3 LK mit Mikrometastasierung
	b		2-3 LK mit Makrometastasierung
	c		In-Transit- oder Satellitenmetastasen ohne LK-Befall
N3		4 oder mehr Lymphknoten befallen oder es besteht eine Kombination von Satelliten-, Intransitmetastasen und Lymphknotenmetastasen unabhängig von ihrer Anzahl	

Tabelle 6: Lymphknoten (N) **Neuerung (AJCC 2010) farblich hervorgehoben** (55)

Im Stadium 4 kommt es zum Auftreten von Fernmetastasen. Die Klassifizierung wird folgendermaßen vorgenommen.

M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastasen in Haut, subkutanen Gewebe, tumorfernen Lymphknoten, normale LDH
M1b	Lungenmetastasen, normale LDH
M1c	Metastasen in übrigen Organen; Erhöhung der Serum-LDH unabhängig von der Lokalisation der Fernmetastasen

Tabelle 7: Lokalisation der Fernmetastasen

Wegen der geringen prognostischen Unterschiede im Stadium 4 wird von einer Subgruppierung abgesehen, d.h. es existiert nur M1.

Anhand der TNM-Kategorien ergibt sich die folgende vollständige Stadieneinteilung.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1a	N0	M0
1B	T1b, T2a	N0	M0
2A	T2b, T3a	N0	M0
2B	T3b, T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0
3B	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a/b	N1a N2a N1b N2b N2c	M0
3C	T1-4b T1-4b jedes T	N1b N2b N3	M0
4	jedes T	jedes N	jedes M1

Tabelle 8: Stadieneinteilung der AJCC

2.1.4 Diagnostische Verfahren beim Malignen Melanoms

Die Diagnose des Malignen Melanoms erfolgt zunächst klinisch. Durch die unterschiedliche Ausprägung von Größe und Farbe des Tumors, sowie sekundäre Veränderungen, wie Erosionen und Ulzerationen oder regressive Veränderungen entsteht eine außer-

ordentliche morphologische Vielfalt Maligner Melanome. Differentialdiagnostisch müssen epitheliale Tumore z.B. ein pigmentiertes Basalzellkarzinom, vaskuläre Tumore, wie eruptive Hämangiome oder Granuloma pyogenicum und vor allem benigne melanozytäre Tumoren abgegrenzt werden. Bei der Differenzierung zwischen melanozytären Nävus und Malignen Melanom kann die ABCDE-Regel nach Stolz hilfreich sein (157). Dabei steht A für die Asymmetrie der Veränderung, B für eine unregelmäßige, verwaschene Begrenzung, C ist die Abkürzung für das englische colour; hier wird eine Inhomogenität der Farbe berücksichtigt. D steht für den größeren Durchmesser im Vergleich zu anderen Nävi. Unter E wird zusätzlich die Elevation bzw. Erhabenheit des Tumors berücksichtigt. Die Abgrenzung des Malignen Melanoms vom atypischen Nävus kann dennoch manchmal schwierig sein. Ein wesentliches unverzichtbares Hilfsmittel stellt das Dermatoskop dar. Eine 10-fache Vergrößerung ermöglicht ein genaues Betrachten von Farbverteilung und Pigmentnetz. Eine ungleiche Verteilung von Punkten und Globuli, viele braune- und periphere schwarze dots, Pseudopodien, eine radiäre Streifung, narbenartige Depigmentierung, grobtrabekuläres Pigmentnetz und blau-weißliche Schleier sind dermatoskopische Kriterien, die in den Menzies-Score zur dermatoskopischen Bewertung und Klassifikation der Dignität melanozytärer Läsionen einfließen und die Verdachtsdiagnose Malignes Melanom erhärten (98). Der Differenzierungsalgorithmus erfolgt in zwei Schritten, zunächst werden nicht melanozytäre von melanozytären Strukturen abgegrenzt. Danach erfolgt eine Beurteilung der Dignität. Die Dermatoskopie ist insbesondere bei klinisch nicht offensichtlich als Melanom identifizierbaren Läsionen sinnvoll; bei großen Läsionen dient sie zur Bestätigung der augenscheinlichen Diagnose.

Eine wesentliche Weiterentwicklung ist die digitale Dermatoskopie, welche den Vorteil der objektiven Vermessung der geometrischen Merkmale, der Farbe, der Pigmentdichte u.a. erlaubt. Damit wird eine Vergleichbarkeit von Untersuchungen unterschiedlicher Zentren möglich und die Subjektivität der analogen Dermatoskopie überwunden. (18, 181). Weiterhin kann bereits präoperativ die Dicke des Melanoms mittels hochfrequenter 20-MHz-Sonographie bestimmt werden. Dies ist von Bedeutung für die anschließende Operation, da die Tumordicke den Sicherheitsabstand bei der Exzision bestimmt und gegebenenfalls auch die Exzision des Wächterlymphknotens erfolgen muss. Eine Inspektion der umgebenden Haut zum Ausschluss von Satelliten- und In-

transitmetastasen ist unerlässlich. Außerdem sollten die regionären Lymphknoten durch Palpation und Sonographie untersucht werden. Auch eine Röntgen- Thoraxaufnahme und Sonographie des Abdomens zum Ausschluss von Fernmetastasen gehören zum Routinestaging bei Diagnosestellung. Weitere diagnostische Verfahren wie z.B. CT-Untersuchungen von Thorax und Abdomen, MRT-Untersuchung des Gehirns und Bestimmung des Serum-LDH Spiegels erfolgen postoperativ auf der Basis der histologischen Untersuchung des Exzitats. Innerhalb der laborchemischen Untersuchung erfolgt neben der Bestimmung von

Leber-, Nieren- und Gerinnungswerten auch der Nachweis des Tumormarkers S-100 β im Blut. S100 spielt eine übergeordnete Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Man unterscheidet eine α - und eine β -Untereinheit des dimeren Moleküls. Während S-100 α ubiquitär vorkommt, wird S-100 β ausschließlich in Nerven-, Knorpel-, Fettzellen, sowie Zellen melanozytären Ursprungs exprimiert. Der Spiegel sollte bereits im Rahmen der Primärdiagnostik bestimmt werden, um einen Basiswert für den individuellen Patienten zu erhalten. Im Verlauf ist der S-100 Spiegel ein wichtiges Hilfsmittel zur frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs (77) und zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs unter Therapie (65, 182). Da der Serumspiegel mit der Tumormasse korreliert und die Tumormasse im Primärstadium gering ist, ist S-100 β weder zum Screening, noch zur Unterscheidung zwischen Nävus und Melanom geeignet. Weiter serologische Nachweismethoden wie die MIA (Melanoma Inhibitory Activity) oder der Nachweis von Tyrosinase spezifischer mRNA mittels RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion) sind experimenteller Natur mit fraglichem Wert für die klinische Routine. MIA bietet S-100 β gegenüber keinen prognostischen Vorteil (150). Bei der Detektion von Tyrosinase mRNA im peripheren Blut zeigte sich eine starke Beeinflussung der Werte durch Probenentnahme und -aufarbeitung (145) sowie fehlende Korrelation der Ergebnisse mit dem klinischen Verlauf (150).

2.1.5 Therapeutische Verfahren beim Malignen Melanoms

Chirurgische Therapie

Die Therapie des Malignen Melanoms erfolgt stadienabhängig. Oberste Priorität hat die chirurgische Entfernung des Primärtumors. Diese sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt und mit einem definierten Sicherheitsabstand erfolgen. Beim in situ-Melanom ist ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm ausreichend, bei einem Melanom der Tumordicke bis 2 mm wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm, bei Melanomen > 2mm ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen. Das Einhalten des Sicherheitsabstandes bedeutet den Einschluss des subkutanen Fettgewebes, sowie eines Teiles der gesund erscheinenden Haut. Das Ziel ist die Elimination von Mikrosatelliten. Früher praktizierte Sicherheitsabstände von bis zu 5 cm sind heute verlassen, weil sich keine verbesserte Prognose bei diesen Patienten zeigte. Die Wertigkeit größerer Abstände bei Melanomen mit einer Dicke > 4 mm ist in der Diskussion. Einerseits erhofft man sich eine verbesserte lokale Kontrolle, andererseits ist eine bereits erfolgte hämatogene Metastasierung wahrscheinlich (162). In schwierigen anatomischen Regionen wie den Akren, der Anogenitalregion oder dem Kopf-Hals-Bereich kommt die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie zum Einsatz. Sie ermöglicht eine Minimierung der Exzisionsränder und bestmögliche Erhaltung umgebender Haut (75). Eine Probebiopsie beim Malignen Melanom ist zu empfehlen, wenn eine Komplettexzision nicht sofort möglich ist, um die histologische Sicherung zu gewährleisten. Die veraltete Ansicht, dass durch diagnostische Biopsien einer Metastasierung Vorschub geleistet würde, ist komplett verlassen worden.

Bei einer Tumordicke > 1 mm oder weiteren ungünstigen Prognosefaktoren sollte immer eine Wächterlymphknoten-, bzw. SLNE durchgeführt werden. Konzept und Durchführung dieses diagnostischen operativen Eingriffs werden im folgenden Kapitel detailliert erläutert. Bei fehlendem Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten wird keine weitere Therapie durchgeführt, bei Lymphknotenbefall ist die radikale Lymphadenektomie indiziert. Das System der Lymphknotendisektion wird ebenso im folgenden Kapitel detailliert besprochen.

Die operative Therapie hat auch in der Therapie metastasierter Stadien einen Stellenwert. Bei Satelliten- und Intransitmetastasen erfolgt die chirurgische Entfernung aller

Filiae. Bei regionären Lymphknotenmetastasen ist eine radikale Lymphadenektomie indiziert. Im Falle von Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs erfolgt die Lymphknotenentfernung im Rahmen einer neck dissection. Im Stadium 4 muss der Einsatz der operativen Intervention kritisch abgewogen werden. Sie ist nur sinnvoll, wenn die Möglichkeit einer vollständigen Entfernung (R0-Resektion) besteht. Insbesondere bei Metastasen in Gehirn und Lunge ist der operative Ansatz erfolgversprechend. Immer muss die Morbidität der OP mit der zu erwartenden Lebensverlängerung durch den Eingriff abgewogen werden. Eine Tumormassenminderung (Debulking) kann im Einzelfall sinnvoll sein, auch wenn ein kurativer Ansatz nicht mehr gegeben ist.

Radiatio

Die Strahlentherapie spielt in der Melanombehandlung eine eher untergeordnete Rolle. Sie kommt zum Einsatz, wenn eine operative Therapie nicht möglich oder nicht sinnvoll ist. Das Lentigo maligna Melanom stellt einen Sonderfall dar. Die Bestrahlung des Primärtumors, insbesondere im Gesichtsbereich, weist große Behandlungserfolge auf. Intransitmetastasen können effektiv durch eine alleinige Strahlenbehandlung kontrolliert werden. Auch bei primärer Inoperabilität von Lymphknotenmetastasen bzw. nach einer Operation, die nicht in sano erfolgte kommt die Bestrahlung zur lokalen Tumorkontrolle zum Einsatz. Im Stadium der Fernmetastasierung findet die Strahlentherapie insbesondere bei Hirn- aber auch bei anderen Fernmetastasen Anwendung. Bei einzelnen Hirnmetastasen besteht die Möglichkeit einer stereotaktischen Einzelbestrahlung, auch als Radiochirurgie bezeichnet. Bei multiplen Hirnmetastasen kommt die Ganzhirnbestrahlung in Betracht. Knochenmetastasen werden vor allen dann bestrahlt, wenn starke Schmerzen, Stabilitätsverlust oder eine Kompression des Spinalkanals mit neurologischem Defizit ein rasches Eingreifen erforderlich machen (53).

Adjuvante Therapie

Als adjuvante Therapie bezeichnet man ergänzende oder unterstützende Therapiemaßnahmen. In der Onkologie bezeichnet der Begriff eine Therapie, die nach vollständiger operativer Entfernung aller erkennbaren Tumoranteile angewandt wird, um mögliche, bisher aber noch nicht nachweisbare Tumorabsiedlungen zu bekämpfen und

dadurch die langfristigen Heilungsaussichten zu verbessern. Bei der Behandlung des Malignen Melanoms konnte sich die adjuvante Immuntherapie durchsetzen. Interferon α zeigte in randomisierten Studien einen signifikanten Vorteil für die Behandelten. Es stehen zwei rekombinant hergestellte Interferone zur Verfügung- Interferon $\alpha 2a$ und Interferon $\alpha 2b$. Sie sind im Bezug auf Wirkung und Nebenwirkung als Äquivalent anzusehen. 2 verschiedene Therapieschemata, bei denen Interferon α angewandt wird, werden derzeit verwendet. Bei Patienten mit einer Tumordicke $> 1,5$ mm ohne Nachweis von Mikrometastasen konnte in Studien eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Einsatz von Interferon α nach dem Niedrigdosisschema (3 Mio. IU/m² subkutan 3mal wöchentlich über 18-24 Monate) nachgewiesen werden (24,63). Auch im Stadium 3 bei Lymphknotenmetastasierung kommt Interferon adjuvant zum Einsatz. Amerikanische Studien zeigten einen Vorteil im Bezug auf das rezidivfreie Überleben bei Gabe von Interferon nach dem Hochdosisschema (10 Mio. IU/m² KOF subkutan alle zwei Tage über 11 Monate). Durch den Einsatz von Interferon $\alpha 2b$ in pegylierter Form konnte die Darreichungsfrequenz und damit die Nebenwirkungsrate gesenkt werden (38).

Chemotherapie

Die Chemotherapie erfolgt in palliativer Zielsetzung. Indikationen für eine Chemotherapie sind inoperable Rezidivtumoren oder – regionäre Metastasen, sowie Fernmetastasierung. Für die systemische Monotherapie sind Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und Vindesin zugelassen. Durch Kombinationen der Substanzen kann teils eine Steigerung der objektiven Ansprechrates erreicht werden. Allerdings zeigte bisher keine Studie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem wird die Toxizität der Chemotherapeutika durch Kombination erhöht und damit die Verträglichkeit verschlechtert. Dies ist im Hinblick auf die palliative Zielstellung zu berücksichtigen. Gängige kombinierte Therapieschemata sind z.B. das BOLD-Schema (Bleomycin, Vincristin, CCNU, DTIC) oder das DVP-Schema (DTIC, Vindesin, Cisplatin) (53).

Neue Therapieansätze

Aufgrund der schlechten Ansprechrate des Malignen Melanoms auf die klassische Tumorthherapie im fortgeschrittenen Stadium wurde in den letzten Jahren die Suche nach alternativen Therapiestrategien intensiviert. Die Immunogenität des Tumors prädisponiert für immunologische Therapieansätze. Vielversprechend sind die Tumorstimmung mit MAGE-A3-Antigen, der Einsatz von CTLA-4-Antikörpern und die Anwendung spezifischer Kinase-Inhibitoren. Beim MAGE-A3-Antigen handelt es sich um ein Melanom Antigen, das in 62 % der Melanome exprimiert wird (127). In fortgeschrittenen Stadien wird das Antigen häufiger exprimiert (127). Der klinische Einsatz des MAGE-Antigens in Kombination mit einem Adjuvans als ASCI (*antigen specific cancer immunotherapeutic*) wird momentan im Rahmen einer Phase 3 Studie geprüft (71). Die DERMA-Studie (*adjuvant immunotherapy with MAGE-A3 in melanoma*) zeigt positive klinische Ergebnisse. Einschlusskriterien sind Tumorstadium (3b und c) und Expression des MAGE-Antigens (71). Eine Testung auf MAGE-Antigen erfolgt bei den Patienten mit Hilfe einer real-time PCR. Die Wirkung wird über die T-Zellen vermittelt. Das Antigen wird den CD4- und CD8-Zellen präsentiert, was zu einer Aktivierung dieser Zellen führt. Die CD8-Zellen erkennen danach die Epitope auf den Tumorzellen wieder, was zu einer selektiven Zerstörung der Tumorzellen durch diese Zellpopulation führt. Durch die CD4-Zellen wird die Antikörperbildung verstärkt und dadurch die Aktivität der Antigenpräsentierenden Zellen gesteigert. Bisher wurden nur wenige Nebenwirkungen nachgewiesen. Es kommt lediglich zu einer lokalen Impfreaktion am Injektionsort, sowie zu milden, febrilen Temperaturen an den darauffolgenden Tagen (84).

Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz von CTLA4-Antikörpern. Positive klinische Daten existieren für die Medikamente Ipilimumab und Tremelimumab. Ipilimumab ist in der USA bereits zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen (Stadien 3, 4). Es handelt sich dabei um die erste Immuntherapie, die eine Verlängerung der Überlebenszeit erkennen lässt (69). Allerdings geht sie auch mit einem hohen Behandlungsrisiko einher (180). CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*) wird auf der Zelloberfläche von T-Helferzellen (CD4-Zellen) exprimiert und hat eine inhibitorische Wirkung auf das Immunsystem. Antikörper gegen dieses Antigen lösen diese „Bremse“ und führen zu einer Aktivierung der T-Zellen die Tumorzellen selektiv angreifen (114). Studien zeigen eine Lebenszeitverlängerung von 6,5 auf 10 Monate (69).

Allerdings werden auch teils schwere Nebenwirkungen u.a. schwerste Autoimmunreaktionen dokumentiert, die durch eine Überstimulation der T-Zellen und damit einhergehenden Angriff auf normales Gewebe entstehen (180, 114).

Ein weiterer Ansatz sind Kinase-Inhibitoren. Der Kinase Inhibitor RG7204 befindet sich zur Zeit ebenfalls in Phase 3 der Zulassungsstudien. Ein Einsatz ist bei Tumorstadium 3 c oder 4, sowie positiver BRAF-V600E-Mutation möglich. Etwa die Hälfte der Melanopatienten weist eine BRAF-Mutation an Position 600 des BRAF-Gens auf (45). Dadurch kommt es zu einer Überexpression der Kinase, die den RAS-RAF-Stoffwechselweg aktiviert und somit zum Tumorwachstum führt. Der genannte Kinase-Inhibitor hemmt BRAF und verhindert somit die Auswirkung der onkogenen Mutation. Die Studien zeigen eine hohe Remissionsrate. Das rezidivfreie Überleben ist > 7 Monate (45). Nebenwirkungen sind ein reversibler Anstieg der Leberenzyme, wie auch ein vermehrtes Auftreten von Spinaliomen (45).

2.1.6 Nachsorge des Malignen Melanoms

Nach Exzision eines Melanoms muss eine leitliniengerechte Nachsorge erfolgen. Eine Progression der Tumorerkrankung kann so zeitnah erkannt und therapiert werden, adjuvante Therapiemaßnahmen überwacht werden und der Krankheitsverlauf wissenschaftlich dokumentiert werden. Auch das Risiko des Auftretens eines Zweitmelanoms muss bedacht werden. Deshalb muss in der Nachsorge neben der Inspektion des Hautareals, in dem das Melanom exzidiert wurde, auch das restliche Integument sorgfältig begutachtet werden. Im Rahmen der Tumornachsorge müssen für den Patienten entstehende Belastungen und Kostenfaktoren berücksichtigt werden.

An erster Stelle steht die klinische Untersuchung einschließlich Dermatoskopie. Empfohlen werden bei Tumoren > 1 mm auch eine Lymphknotenultraschalluntersuchung und die Bestimmung des Tumormarkers S-100. Weiter bildgebende Verfahren, wie Sonographie des Abdomens, Röntgen-Thorax, CT, MRT oder PET kommen ab Stadium 3 zum Einsatz. Die Nachsorge ist insbesondere in den ersten 5 Jahren nach Tumordiagnose intensiv zu gestalten, weil in diesem Zeitraum 80% der Metastasen auftreten (88).

Da aber auch Spätmetastasen keine Seltenheit sind, ist eine Nachsorge über 10 Jahre üblich. Das Phänomen der *sleeper cells*, Melanomzellen, die im Lymphknoten über Jahre in einem „Art Schlaf“ verharren um sich dann in Form von Spätmetastasen zu manifestieren, wurde in mehreren Studien beschrieben (111). Sehr späte Metastasierung (> 10 Jahre nach Primärtumor) sprechen für das Phänomen der *tumour dormancy* (64). Die Frequenz der Untersuchungen orientiert sich am primären Tumorstadium und ist den Leitlinien festgelegt. Ein besonderes Augenmerk sollte immer auf Anamnese und klinischer Untersuchung liegen, da mehr als 50 % der Rezidive auf diesem Weg erkannt werden (70).

Stadium/ Tumordicke	körperliche Untersuchung 1.-5. Jahr	körperliche Untersuchung 6.-10.Jahr	Lymphknotenultraschall 1.-5. Jahr	Blutuntersuchung 1.-5. Jahr	bildgebende Untersuchung 1.-5. Jahr
1/ ≤ 1mm	aller 6 Monate	aller 12 Monate	keine	keine	keine
1, 2/ > 1mm	aller 3 Monate	aller 6-12 Monate	aller 6 Monate	aller 3-6 Monate	keine
3	aller 3 Monate	aller 6 Monate	aller 3-6 Monate	aller 3-6 Monate	aller 6 Monate
4	individuell				

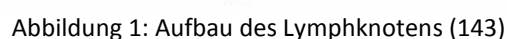
Tabelle 9: Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (53)

2.2 Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)

2.2.1 Aufbau der Lymphknoten

Lymphknoten sind linsen- bis bohnen große Organe, die in die Lymphbahnen integriert sind. Die Größe kann stark variieren, meist beträgt sie 5-10 mm, bei Halslymphknoten ist auch eine Größe von 20 mm noch im physiologischen Bereich. Ab einer Größe von > 2 cm spricht man von aktivierten Lymphknoten. Dieser Lymphknoten ist an der Abwehr eines krankhaften Prozesses beteiligt. Insgesamt existieren in etwa 600-700 Lymphknoten, die Mehrzahl liegt in der Kopf-Hals-Region. Lymphknoten sind von einer Kapsel umgeben; die bindegewebige Hülle setzt sich in Trabekeln in das Parenchym des Lymphknotens fort. Das Organgewebe (Parenchym) ist ein Netzwerk aus Retikulumzellen und Retikulinfasern, in welches Lymphozyten und Makrophagen eingelagert sind. Das Parenchym kann in Lymphsinus, Rinde, parakortikale Zone und Mark unterteilt werden. Der Lymphsinus sammelt die Primärlymphe aus den Vasa lymphatica afferentia. Er wird von phagozytosefähigen Retikulumzellen, sogenannten Uferzellen

In den regionären Lymphknoten sammelt sich die Lymphe aus einem bestimmten Körperareal, als tributäres Gebiet bezeichnet. Somit erfüllen die Lymphknoten eine erste Filterfunktion. Mikroorganismen, Zellfragmente und andere Antigene werden in der Peripherie in die Lymphgefäße aufgenommen. Bei den Lymphgefäßen handelt es sich im Gegensatz zu den Blutgefäßen um ein offenes System. Da keine Basalmembran vorhanden ist und sich im Endothel Lücken befinden, wird eine schnelle Resorption von kleinen Partikeln erleichtert. Der Transport der Lymphe ist nur in eine Richtung möglich, Klappen gewährleisten den zielgerichteten Transport zu den regionären Lymphknoten. Dort erfolgt eine Präsentation der Antigene. Dadurch wird die sekundäre Immunabwehr aktiviert.



2.2.2 Konzept und Historie der Sentinel Lymphonodektomie

Die Bezeichnung SLNE basiert auf dem englischen Wort *sentinel*, was Schildwache oder Wächter bedeutet. Dabei werden die ersten Ziellymphknoten des von einem malignen Tumor ausgehenden Lymphabflusses als SLN definiert. Bedingung ist, dass die aus der Tumorregion stammende Lymphe vorher keine anderen Lymphknoten passiert hat (22, 60, 107). Je nach Lage und Größe des Primärtumors, sowie dem Verlauf der Lymphbahnen, kann ein einzelner oder mehrere Lymphknoten als Sentinel-Lymphknoten bezeichnet werden. Der Abfluss kann dabei auf eine Region beschränkt sein (unidirektionaler Lymphabstrom). Teilweise können aber auch SLN in mehreren Regionen detektiert werden. Bisher wird anstelle der Bezeichnung Sentinel-Lymphonodektomie oft der Begriff Sentinel Lymphknotenbiopsie verwendet. Dies ist vor allem auf die Bezeichnung der Methode als *sentinel lymph node biopsy* im englischsprachigen Raum zurückzuführen. In dieser Arbeit möchte ich die Bezeichnung Ektomie vorziehen, weil der Begriff Biopsie in diesem Kontext zu Fehlinterpretationen verleitet. Er lässt fälschlich vermuten, dass nur die Entnahme eines Teils des Lymphknotens zur histologischen Aufarbeitung im Sinne einer Biopsie durchgeführt wird. Der Begriff der SLNE meint aber eine selektive und vollständige operative Entfernung eines oder mehrerer dem Primärtumor zugehörigen SLN zur Früherkennung und Beseitigung darin befindlicher Metastasen (8). Der Entwicklung der SLNE gehen viele medizinische Meilensteine und Erkenntnisse im Bezug auf die Funktion der Lymphknoten in der Tumorausbreitung voraus. Bereits Virchow betonte die „materielle Ausbreitung“ von Tumorzellen. Er vertrat die Annahme, dass die Progression von Karzinomen schrittweise und mehrere Lymphknotenstationen durchlaufend vor sich gehe. Es setzte sich die Vorstellung, dass die metastatische Durchsetzung einer Filterstation mit dem Befall bestimmter Lymphknoten beginne, durch. Zunächst erfolgte die Lymphknotenentfernung nach dem *Monobloc*-Prinzip von K.H. Bauer, der seine Erkenntnisse der Metastasierung beim Mamma-Ca auf alle Tumorlokalisationen übertrug, indem er „die Extirpation des krebstragenden Organs samt seinem Lymphabflussgebiet in einem einzigen geschlossenen Gewebstück“ empfahl (13). Durch die Umsetzung dieses radikalen Prinzips erlangte die Operationsmorbidity zunehmend an Bedeutung. Beim Malignen Melanom sind insbesondere Lymphödem und Lymphfistel, sowie Sensibilitätsstörungen als häufige

Komplikationen zu nennen. Naheliegender war deshalb die Entwicklung eines Verfahrens zur Detektion der zuerst befallenen Lymphknoten und somit die selektive Entfernung einzelner Lymphknoten. Es wurden Techniken zur Lymphknotendarstellung im Sinne eines lymphatic mappings mittels Vitalfarbstoff oder radioaktiver Markierung entwickelt (179). Verfahren zur Lokalisation und Entnahme der SLN gelangen zunächst nur bei wenigen, anatomisch eng begrenzten Tumoren bei denen Zahl und Lage der SLN nur geringe Variationen aufweisen. So beschrieb 1977 Cabanas erstmalig den Begriff „sentinel lymph node“ im Zusammenhang mit dem Peniskarzinom. Grundlage war eine präoperative Lymphographie im Bereich der Peniswurzel, wobei der erste sich anfärbende Lymphknoten abgebildet wurde. Dieser Lymphknoten konnte gezielt extirpiert und histologisch untersucht werden (22). Ein ähnliches Verfahren wurde von Gould für den Parotistumor beschrieben (60). Für das variabel lokalisierte Maligne Melanom der Haut wurde eine verlässliche Methodik erst 1992 von der Arbeitsgruppe um Morton und Cochran entwickelt und in Kooperation mit weiteren Autoren optimiert (89, 107, 120, 153, 168). Eine internationale Standardisierung gelang im Rahmen des „Augsburg Consensus Symposiums“ 1999 (31). Etwa zur gleichen Zeit wurde die Methode von der WHO als „Standard of care“ bezeichnet (WHO 1999). Auch die revidierte AJCC-Stadieneinteilung 2003 setzt den routinemäßigen Einsatz der SLNE voraus. In der weiter präzisierten Fassung von 2010 hat die SLNE ihren Stellenwert beibehalten.

2.2.3 Ablauf der SLNE

Der SLNE sollte zunächst eine klinische und sonographische Untersuchung vorausgehen, um Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Bei einem Tumor, der die Tumordickengrenze von 1 mm voraussichtlich überschreitet und der keine palpablen Lymphknoten aufweist, sollte die SLNE durchgeführt werden. Ein bereits klinisch gesicherter Lymphknotenbefall muss ausgeschlossen werden. Im Falle einer starken Tumorfiltration des Lymphknotens könnte die Perfusion vermindert, bei Okklusion der Vasa afferentia der Zufluss zum eigentlichen Sentinel sogar aufgehoben sein, welches wiederum zu falsch negativen Befunden führen würde. Präoperativ erfolgt die Lymphszintigraphie, die bei der OP Planung von Nutzen ist und intraoperativ die Detektion der markierten Lymphknoten ermöglicht. Der ideale Zeitpunkt für die Lymphszintigraphie

ist 24 Stunden vor OP (173). Das am häufigsten verwendete Radionuklid ist Technetium ^{99m}Tc . Als Radiotracer stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, besonders geeignet sind ^{99m}Tc -Zinn(2)-Sulfid oder ^{99m}Tc -markiertes kolloidales Albumin (89). Einen wichtigen Einfluss auf die Markierungseigenschaften hat die Partikelgröße der Tracer. Idealerweise sollten die Partikel nicht kleiner als 4 nm sein und eine Größe von 100 nm nicht überschreiten. Die Partikelgröße der genannten Radiotracer beträgt 100-300 bzw. 5-80 nm (89). Bei zu kleinen Partikeln ist eine Penetration der Kapillarmembran möglich. Der Tracer wird dann in den Blutkreislauf resorbiert und kann nicht mehr der Lymphknotenmarkierung dienen. Weiterhin besteht die Gefahr, dass der eigentliche Sentinel zu schnell passiert wird und sich stattdessen der darauffolgende Lymphknoten anfärbt. Dies kann zu falsch negativen Ergebnissen führen. Bei zu großen Partikeln ist hingegen die Migrationsgeschwindigkeit gering. Es kommt bereits am Injektionsort zur Phagozytose und Speicherung im Gewebe, weswegen eine Anreicherung im drainierenden Lymphknoten entweder gar nicht oder nur sehr langsam vorangeht (139). Die Applikation in einer Dosierung von 20-80 MBq (Becquerel = Maßeinheit für die Radioaktivität) erfolgt intrakutan (89). Injiziert werden vier Portionen je 0,05 - 0,2 ml bei 12, 3, 6 und 9 Uhr in einem Abstand von 5 – 10 mm vom Primärtumor bzw. der Narbe im Sinne der zirkulären Injektion (89, 96). Die zirkuläre Injektion wird durchgeführt, wenn eine diagonale- oder bilaterale Ausbreitung möglich ist, was am Patientenstamm der Fall ist. An den Extremitäten ist eine semizirkuläre Injektion möglich, da hier aus anatomischen Gründen nur der Abfluss in eine Richtung möglich ist. Auch wenn sich das System auch bei Primärexzision ohne anschließende SLNE und verzögerte Nachexzision und SLNE anwenden lässt, ist dieses Vorgehen nicht zu empfehlen. Unter Umständen kann die korrekte Ortung des eigentlichen SLN dann nicht mehr erfolgen, da sich die Lymphabstromrichtung durch operative Maßnahmen verändern kann (89, 124). Dies ist bei der Erstversorgung von melanomverdächtigen Pigmenttumoren zu beachten. Im Idealfall sollten Tumoren > 1 mm primär in einem Zentrum versorgt werden, in dem Koordination und Durchführung von Lymphszintigraphie SLNE gewährleistet sind. An die radioaktive Markierung schließt sich unmittelbar die Erstellung eines Lymphszintigramms an. Das Injektionsareal wird mit Blei abgedeckt, so dass eine Darstellung der vom Tumor ausgehenden Lymphbahnen möglich wird. Zunächst erfolgt eine dynamische Bildgebung, bei welcher der Transport des Tracers vom Injek-

tionsort zum drainierenden Lymphknoten dargestellt wird. Das Zeitintervall zwischen Injektion des Radiotracers und Identifikation der SLN kann zwischen 1 und 20 Minuten betragen, abhängig von verwendeten Radiotracer und Entfernung zwischen Primärtumor und Lymphknotenbasin (89, 4). Daran schließen sich statische Aufnahmen an. Diese werden eine Stunde lang alle 5 Minuten durchgeführt (89). Typischerweise zeigt sich eine persistierende Anreicherung in den SLN, während die Markierung der Lymphbahnen abklingt. Kräftig markierte Spots sind als Sentinel-Lymphknoten, geringer aktive Lymphknoten als nachgeschaltete Lymphknoten zu werten. Da die Speicherung in nachgeschalteten Lymphknoten, sogenannten *second tier lymph nodes*, von der Flussrate je Zeiteinheit abhängig ist, sind sie besonders häufig bei Tumorumlage an der unteren Extremität (169). Die Lymphszintigraphie erfolgt mit Hilfe einer niederenergetischen Gammakamera mit hochauflösenden Kollimatoren (10). Zu einer Verbesserung der konventionellen Bildgebung führte die Einführung des SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*)/ CTs. Durch das integrierte CT wird eine genaue anatomische Lokalisation der Lymphknoten und damit exakte OP-Planung ermöglicht (89, 172). Dieses Verfahren wird am Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt bei komplizierten anatomischen Lokalisationen durchgeführt. Bei besonders schwierigen anatomischen Lokalisationen kommt auch das AT-CT (*attenuation corrected CT*) zum Einsatz. Die Lage der markierten SLN wird auf der unmittelbar darüber liegenden Haut markiert. Nach der Markierung schließt sich der operative Eingriff in einem Zeitfenster von 24 Stunden an. So ist die Restaktivität in den Lymphknoten für eine intraoperative Ortung mittels Gammakamera ausreichend (8). Trotzdem ist zumindest in Gebieten mit einer komplexen Drainage, wie zum Beispiel Kopf, Nacken, perianal und genital eine doppelte Markierung empfehlenswert. Dies erfolgt mit Hilfe eines Farbstoffs wie Isosulfan 1 % oder Patentblau (160). Auch bei anderen Lokalisationen ist ein zusätzliches *lymphatic mapping* mittels Farbstoffmarkierung hilfreich, weil es das intraoperative Auffinden, sowie die Ligatur der Lymphgefäße erleichtert. Die korrekte Ligatur der Lymphgefäße ist von immenser Bedeutung um die Tumorausbreitung zu verhindern. Die Injektion erfolgt unmittelbar präoperativ, da der Farbstoff teilweise innerhalb von 2 Stunden aus dem Lymphknoten abtransportiert wird. Die Applikation erfolgt auf gleiche Weise, wie die des Radiotracers. Das zu injizierende Volumen schwankt zwischen 0,5 ml und 1 ml. Es ist darauf zu achten, dass die Injektion oberflächlich erfolgt, um die dermalen Abfluss-

wege zu markieren. Viele Operateure verzichten an den Händen und im Gesicht auf die zusätzliche Markierung mit Patentblau, um Stigmatisierung der Patienten durch eine längerdauernde Überfärbung der Injektionsstelle zu vermeiden (7). Auch muss die Präparation nach Farbstoffmarkierung mit äußerster Vorsicht erfolgen um nicht versehentlich einen angefärbten Lymphstrang zu durchtrennen und eine störende Blaufärbung des OP-Gebiets zu riskieren. Ein Nachteil ist das Auftreten allergischer Reaktionen, die in 1-3 % der Fälle beobachtet werden (161, 136). Da aber durch die Kombination beider Methoden eine Steigerung der Detektionsrate des Sentinels zu erreichen ist, kann man trotzdem sagen, dass die Vorteile bei doppelter markierung überwiegen (4, 129, 57).

Bei der Operation wird zunächst der Primärtumor mit Sicherheitsabstand einschließlich der Radiotracer-Injektionsstellen entfernt. So wird die Hintergrundradiaktivität, bzw. das so genannte shine through Phänomen reduziert und das Auffinden der Sentinel-Lymphknoten erleichtert (160). Dies ist mit den neuen stärker fokussierten Kollimatoren jedoch nicht unbedingt erforderlich (139). Auf Höhe der Markierung erfolgt eine kleine Inzision der Haut, daraufhin werden die markierten Lymphknoten mit der Gammahandsonde aufgespürt. Die Gammasonde besteht aus einem Kollimator, der die γ -Quanten aufnimmt und einem Szintillationskristall, welcher die γ -Quanten durch Ionisation zunächst in sichtbare Photonen umwandelt. Diese Photonen werden über einen Lichtleiter auf eine Photokathode geleitet und es entstehen durch den äußeren Lichtelektrischen Effekt Elektronen. Mit einem Photomultiplier erfolgt eine Signalverstärkung durch Elektronenvervielfachung. Bei Verwendung der Handsonde wird der gewonnene Signalstrom in ein akustisches Signal überführt, wobei ein lauter Signalton für eine hohe Anreicherungsichte spricht (81). Die Sonde wird langsam kreisend oder mäanderförmig bewegt um kein Signal zu übersehen. Ist eine Detektion erfolgt, wird in diese Richtung präpariert. Dabei hat sich eine etappenweise Spreizung mit der Schere bewährt. Für die Definition eines SLN anhand der Impulszahl gibt es keine einheitliche Meinung. Man kann entweder den Lymphknoten mit der höchsten Impulszahl (Countzahl) als SLN definieren oder auf die Definition von Krag zurückgreifen, nach welcher der Lymphknoten 3mal höhere Impulse als die Umgebung aufweisen muss (80). In der Praxis ist der Lymphknoten meist durch sein deutlich kräftiges Signal erkennbar. Der vermeintliche SLN wird extirpiert und extern in einiger Entfernung vom Operationssi-

tus mit der Gamma-Sonde kontrolliert. Nach Entfernung des suspekten Lymphknotens wird der Operationssitus abgesucht und eventuell weitere stark speichernde Lymphknoten entfernt. Sollten sich durch die zusätzliche Anfärbung weitere Lymphknoten darstellen, werden auch diese exzidiert. Die entfernten Lymphknoten werden zusammen mit dem Primärtumor asserviert und zur histologischen Untersuchung in die Pathologie verbracht. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung, die eine unmittelbare komplette Lymphknotenausräumung ermöglichen würde, vergleichbar dem Vorgehen beim Mamma-Ca, wird nicht empfohlen. Es kann hierbei zu einem Gewebeverlust von 200 bis 300 Mikrometer pro untersuchten Gewebstück kommen, was unvermeidlich zu einer erhöhten Rate von falsch-negativen Ergebnissen führt, die in der Literatur mit 15-30 % angegeben wird. (79).

2.2.4 Histologische Bearbeitung und Auswertung der Sentinel-Lymphknoten

Neben der adäquaten Detektion des SLN und der chirurgischen Technik ist die Qualität der histopathologischen Aufarbeitung des SLN essentiell für die Validität des SLN-Konzepts.

Nach operativer Entnahme werden die Lymphknoten sofort in ein markiertes Gefäß mit 4 %-igem Formalin verbracht. Nach 20-24 stündiger Fixierung ist eine weitere Verarbeitung der Lymphknoten möglich. Zunächst erfolgt eine dreidimensionale Vermessung, der sich das Aufschneiden des Lymphknotens in 1 mm dünne Scheiben parallel zur Längsachse anschließt. Auf diese Weise bleibt die gesamte Profilfläche der Lymphknoten erhalten (156). Anschließend erfolgt die Einbettung in einen Paraffinblock. Dabei ist wiederum darauf zu achten, dass die anschließende Mikrotomebene parallel zur ursprünglichen Zuschnittebene der Lymphknotenscheiben liegt. Nun werden dünne Paraffinschnitte (3 µm) angefertigt und auf mindestens drei geeignete Objektträger aufgezogen. Ein Präparat wird der konventionellen Hämatoxylin-Eosin-Färbung unterzogen. Die beiden anderen werden der immunhistochemischen Färbung zugeführt. Man stellte fest, dass bei alleiniger HE-Färbung Mikrometastasen übersehen wurden (7). Durch den Einsatz immunhistologischer Methoden wurde die Untersuchung des SLN verfeinert. Auch winzige Tumorzellverbände oder gar einzelne Tumorzellen kön-

nen auf diesem Weg detektiert, morphologisch suspekten oder schwer zu interpretierenden Befunden immunhistologisch abgesichert werden. In der Literatur wird bei zusätzlicher immunhistologischer Untersuchung eine bis zu 21 % gesteigerte Detektionsrate von Mikrometastasen angegeben (99, 118, 142). Verschiedene monoklonale Antikörper stehen zur Verfügung. In der Praxis werden meist HMB-45 und S-100 verwendet. Bei der HMB 45-Färbung werden Antikörper gegen das prämelanosomale Protein verwendet. Da dieses in Melanomzellen fehlen kann, insbesondere bei amelanotischen Tumormetastasen, ist die Sensitivität eingeschränkt, jedoch die Spezifität sehr hoch (21). Das S-100 Protein ist ein saures Kalzium-bindendes Protein, welches in den Gliazellen des ZNS, den Schwannschen Zellen des peripheren Nervensystems, den dendritischen Zellen der Lymphknoten, den Satellitenzellen von Ganglien, in Melanozyten, Langerhanszellen und in manchen Knorpelzellen nachweisbar ist. Seine Spezifität ist somit geringer (32), hingegen seine Sensitivität höher als die der HMB 45-Färbung (99). Ein weiterer Marker ist Melan A (MART-1). Dabei handelt es sich um einen Differenzierungsantigen, welches in allen Melanozyten exprimiert wird. Die Sensitivität ist mit der von HMB 45 vergleichbar. Lediglich in amelanotischen Melanomen wurden in Studien mehr Tumorzellen mit Hilfe von MART-1 als durch HMB 45 detektiert (115). Die neue AJCC-Richtlinie fordert den Einsatz von mindestens einem der genannten immunhistochemischen Marker (161). Weitere ein bis zwei Mikroschnitte pro Paraffinblock können für die RNA-Extraktion und die Tyrosinase-Reverse-Transcriptase-PCR asserviert werden. Diese stellt ein noch sensitiveres molekularbiologisches Nachweisverfahren für Zellen, die Tyrosinase exprimieren, dar (176). Tyrosinase ist ein wichtiges Enzym in der Melaninsynthese und Marker für die melanozytäre Differenzierung. Allerdings muss bei dieser Untersuchung beachtet werden, dass auch devitale Zellen, die aufgrund des hohen Zellumsatzes aus dem Tumor abtransportiert werden, sowie nicht neoplastische Zellen, die Tyrosinase exprimieren, insbesondere die im SLN häufigen Nävuszellen erkannt werden (155). Dies führt zu einer großen Diskrepanz zwischen der histologischen- und immunhistochemischen Evaluation gegenüber der Evaluation durch die Tyrosinase-Reverse-Transcriptase-PCR und eine hohe falsch positive Rate. Deshalb konnte bezüglich des Vorgehens bei histologisch/immunhistologisch negativen aber in der PCR positiven SLN bisher noch kein allgemeingültiger Konsens erzielt werden. Die meisten Autoren bezeichnen die PCR Untersuchung aber eher als Ergän-

zung zum weiterhin bestehenden Goldstandard aus Histologie und Immunhistochemie (151). Dabei darf die Qualität der Standarddiagnostik keinesfalls negativ beeinflusst werden. Das Opfern einer SLN-Hälfte für rein molekularbiologische Zwecke ist somit inakzeptabel (31).

In diesem Zusammenhang muss auch die Diskussion um die Mikrometastasierung, bzw. das Mikroinvolvement der Lymphknoten angesprochen werden. Die Definitionen zu diesem Thema sind leider uneinheitlich. Während die klinische Definition Mikrometastasen als Metastasen, die nicht mit diagnostischen Routineverfahren, wie klinischer Untersuchung oder Sonographie, detektiert werden können, in Abgrenzung zu Makrometastasen, bezeichnet, ist eine Mikrometastase histopathologisch als Metastase der Größe 0,2-2 mm definiert. Tumoraggregate, deren Durchmesser $< 0,2$ mm ist fallen laut dieser Definition nicht mehr unter den Begriff Mikrometastase. Ob letztgenannte Tumorzellen eine Relevanz bezüglich des Patientenoutcomes besitzen ist noch nicht abschließend geklärt. Da aber ab der Detektion einer einzelnen Tumorzelle im Lymphknoten, ein lokaler Durchbruch oder ein Weitertransport in den nächsten Lymphknoten und die Entwicklung einer Metastase in diesem Lymphknoten nicht sicher ausgeschlossen werden kann gibt die aktuelle Leitlinie keine Untergrenze für die Tumorlast an. Die SLNE gilt bei jeglichen Tumorzellbefall des Lymphknotens als positiv, die Untergrenze von $> 0,2$ mm der 6. Auflage der AJCC-Richtlinie ist nicht mehr aktuell (55,112).

2.2.5 Die S-Klassifikation

Bei der mikromorphometrischen Auswertung kann eine Einteilung der Lymphknotenbefunde nach der S-Klassifikation erfolgen. In diese fließen zwei Parameter ein. Parameter m ist als die Zahl derjenigen 1 mm dünnen Lymphknotenscheiben eines SLN, in denen Malignomzellen nachweisbar waren, definiert. Bei Parameter d wird die maximale Eindringtiefe von Malignomzellen in Millimetern in Richtung Zentrum berücksichtigt. Sind mehrere Lymphknoten betroffen ergibt sich n aus der Addition der für die einzelnen Lymphknoten bestimmten Zahlen. Parameter d ist der Maximalwert der für

die einzelnen Lymphknoten gemessenen d-Werte. Daraus ergeben sich folgende Stadien:

1. S 0 im Falle von $n=0$
2. S 1 wenn $n \leq 2$, $d \leq 1$; dieses Stadium deutet auf einen fokalen und peripheren Befall hin, es ist davon auszugehen, dass die Malignomzellen lediglich im Lumen afferenter Lymphgefäße, bzw. im Randsinus und somit unmittelbar subkapsulär detektiert wurden
3. S 2 wenn $n > 2$, $d \leq 1$, dieses Stadium kennzeichnet einen plurifokalen, peripheren Befall
4. S 3 bei $d > 1$; hier ist von einer tiefer reichenden Metastasierung auszugehen; in diese Gruppe fallen auch Lymphknotenmetastasen, bei denen ein Durchbruch durch die Kapsel in das perinodale Bindegewebe detektiert wurde

Die Klassifikation stellt ein mögliches Verfahren dar, die eine quantitative Klassifikation des SLN-Befalls erlaubt. Studien zeigen, dass auf der Basis der S-Klassifikation valide Aussagen zum Risiko von Metastasen im nachgeschalteten Lymphknoten möglich sind (154). Die Eingliederung der Methode als Bestandteil der histopathologischen Beurteilung wäre somit wünschenswert. Bis dato ist die aber nicht in den Leitlinien berücksichtigt.

3 Methoden

3.1 Definition des Patientengutes und Erhebung der Rohdaten

Die retrospektive Untersuchung der Wertigkeit der SLNE im klinischen Alltag wurde anhand einer Patientengruppe der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Krankenhauses Dresden Friedrichstadt (KHDF) durchgeführt. Insgesamt wurden 977 Patienten untersucht, die zur Behandlung eines malignen Melanoms der Haut im KHDF aufgenommen wurden. Die Einschlusskriterien für die Gesamtgruppe waren wie folgt: Bei allen Patienten kam es zum Auftreten eines malignen Melanoms der Haut mit bekanntem Primum und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keiner klinisch erkennbaren Metastasierung mit Ausnahme von Satelliten-oder Intransit-Metastasen. Dies entspricht den Regelungen der aktuellen Leitlinie zur SLNE, in welcher Patienten mit klinisch manifesten Metastasen jenseits der Intransitstrecke ausgeschlossen wurden (53). Erwähnte Patienten wurden in der Hautklinik Dresden-Friedrichstadt im Zeitraum von 1999 bis 2009 behandelt. Somit beginnt der Untersuchungszeitraum der Studie in etwa zur gleichen Zeit wie die Einführung der SLNE im Jahr 1999.

Die Primärexzision erfolgte teilweise bei niedergelassenen Kollegen, während sich Nachexzision und gegebenenfalls SLNE im Klinikum anschlossen. Es wurden nur Kaukasier mit einem Mindestalter von 18 Jahren eingeschlossen. Die Patienten wurden in verschiedene Subgruppen unterteilt, wie in untenstehendem Studiendesign dargestellt und im Folgenden im Text weiter erörtert. Für diese Untergruppen wurden weitere Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Patientenakten der jeweiligen Melanompatienten. Ein exakter Informationsabruf war außerdem über das computergestützte Melanomregister, das in der Hautklinik Dresden-Friedrichstadt Verwendung findet, sichergestellt. Es erlaubt eine fast lückenlose Erfassung von Personal-, Tumordaten, Therapie und Ergebnissen der Nachsorge. Zusätzlich wurde das Melanomregister der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DGG) Tübingen herangezogen. Mit Hilfe eines Datenerhebungsbogens erfolgte die Subgruppierung wie im Folgenden erläutert, sowie die Dokumentation des Krankheitsverlaufs. Die Patienten wurden jahresweise registriert, so dass eine Darstellung im Bezug auf die krankenhausinterne Inzidenz und eine Analyse der Durchführung der SLNE über die Jahre möglich ist. Der weitere Werdegang der Patienten wurde bis zum 31.12.2010

dokumentiert, danach endet der Untersuchungszeitraum, so dass eventuelle Rezidive oder Todesfälle nach diesem Datum keine Berücksichtigung finden. Durch das retrospektive Studiendesign ergibt sich eine heterogene Dauer des follow-ups für die einzelnen Patienten. Die mediane follow-up Dauer beträgt 5,23 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,08 Jahren und einem Range von 10 Jahren. Da die Nachsorge nicht bei allen Patienten im Haus, sondern beim niedergelassenen Kollegen erfolgte, wurde der weitere Werdegang dieser 53 Patienten erfragt. Die niedergelassenen Dermatologen übermittelten auf eine schriftliche Anfrage hin eventuelle Rezidive, Art des Rezidivs, exaktes Sterbedatum im Falle eines Ablebens sowie die Todesursache. Weitere Lücken in der Dokumentation konnten mit Hilfe der leitenden Prüfarztin Frau Dipl. med. C. Werner durch Daten aus dem Tumorzentrum Dresden geschlossen werden.

Das Studiendesign kann der Anlage 2 im Anhang entnommen werden.

3.2 statistische Methoden

In der Doktorarbeit kommen verschiedene statistische Methoden zur Anwendung (14, 167). Die Darstellung des Gesamtkollektivs, sowie der einzelnen Subgruppen, im Sinne einer univariaten Datenbeschreibung, erfolgt mithilfe von Mittelwerten

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

und der empirischen Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}.$$

Dabei steht x_i für die einzelnen Beobachtungswerte mit dem Zählindex i , n ist die Gesamtanzahl der Gruppe.

Für eine Übersichtsdarstellung der Verteilung epidemiologischer, klinischer und histologischer Faktoren in den Subgruppen werden Balkendiagramme und Kuchendiagramme verwendet. In diesen Diagrammen werden entweder Patientenzahlen oder Prozentwerte dargestellt.

Die Detektionsrate, wie auch die falsch-negativen Ergebnisse sind als Prozentwerte dargestellt. Weiterhin wird die rate Falsch-Negativer berechnet. Die Falsch-Negativ-Rate (englisch *false negative rate* oder *miss rate*) gibt den Anteil der fälschlich als negativ klassifizierten Objekte an, die in Wirklichkeit positiv sind. Die Falsch-Negativ-Rate entspricht der geschätzten bedingten Wahrscheinlichkeit

$$P_{(negativ\ erkannt/tatsächlich\ positiv)} = \frac{f_n}{r_p + f_n}$$

Dem schließt sich der Vergleich unterschiedlicher Häufigkeiten mit Hilfe von Kontingenztafeln an. Mit diesem mathematischen Test werden die Hypothesen 4,6,7,9,11,12 überprüft. Zum einen werden die Subgruppen „SLNE durchgeführt“ vs. „SLNE nicht durchgeführt“ im Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs, sowie der lymphogenen Metastasierung im Speziellen untersucht. Des Weiteren vergleichen wir die Häufigkeit des Versterbens insgesamt und des Todes in Folge des Tumorleidens in den beiden Gruppen. Dieselben Vergleiche werden für die Subgruppen „SLNE negativ“ vs. „SLNE positiv“ angestellt. Es wurde der Chi-Quadrat-Homogenitätstest verwendet. Wir arbeiten mit der Vier-Felder-Tafel als Spezialfall der Kontingenztafeln für zwei feste Merkmale. In diesem Test können nominal skalierte Merkmale analysiert werden. Jeder Größe werden zwei Merkmale zugeordnet: Merkmal X ist z.B. in diesem Kontext das Ergebnis der SLNE, während Merkmal Y beispielhaft für das Überleben der Patienten steht. Merkmal X ist in diesem Fall das feste Merkmal bzw. das Auswahlmerkmal, während Merkmal Y zufällig bzw. beobachtet ist. Der Chi-Quadrat-Homogenitätstest trifft eine Entscheidung darüber, ob ein Merkmal in verschiedenen Grundgesamtheiten auf die gleiche Art verteilt ist. Das bedeutet, dass die empirische Häufigkeit mit der theoretischen Häufigkeit übereinstimmt. Die Nullhypothese kann demnach wie folgt aufgestellt werden:

$$H_0: p_{1(x_i)} = p_{2(x_j)}.$$

Dies besagt in diesem Zusammenhang, dass bei beiden Ergebnissen - SLNE negativ, wie SLNE positiv – das Outcome in Bezug auf das Überleben identisch ist. Das statistische Ziel ist die Nullhypothese zu falsifizieren, das bedeutet, dass die Nullhypothese stets das Gegenteil der nachzuweisenden Tatsache ist. Die Nullhypothese kann abgelehnt werden, wenn der Chi-Quadratwert größer $\chi^2_{1;1-\alpha}$ ist. Dabei bezeichnet die 1 den Frei-

heitsgrad, der sich aus der Anzahl der Zeilen minus 1, multipliziert mit der Anzahl der Spalten minus 1 ergibt. Die Werte dafür können aus einer Tabelle zur Chi-Quadratverteilung entnommen werden. Die Berechnung des Chi-Quadratwertes erfolgt in folgenden Schritten. Zunächst werden die erwarteten Häufigkeiten berechnet. Dazu wird diese Formel genutzt:

$$E_{(n_{ij})} = \frac{n_i n_j}{n} = (Zeilensumme * Spaltensumme) / Gesamtsumme$$

Im Anschluss wird für jedes der vier Felder die Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit gebildet, quadriert und durch die erwartete Häufigkeit geteilt, gemäß der Formel:

$$\chi^2 = \sum (O_{observed} - E_{expected})^2 / E_{expected}$$

Auf diesem Weg erhält man die Bestandteile des χ^2 -Wertes. Der Chi-Quadratwert ergibt sich nun als die Summe der entsprechenden Werte für alle vier Zellen. Zuletzt erfolgt die Bestimmung der Signifikanz p mit Hilfe von Tabellen aus Statistiklehrbüchern. Gesicherte Unterschiede werden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

Freiheitsgrade	Überschreitungswahrscheinlichkeit			
	10 %	5 %	1 %	0,1 %
1	2.71	3.84	6.62	10.8
2	4.61 5	5.99	9.21	13.8
3	6.25	7.81	11.3	16.3

Tabelle 10: Chiquadrat-Verteilung

Bei Tafeln mit einer zu geringen Häufigkeit (erwartete Häufigkeit < 5) wird der exakte Test nach Fischer eingesetzt. Dieser Test liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Die Berechnung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Statistics 19 (*statistical package for social sciences*).

Mit Hilfe von Diagrammen können die Überlebenszeit und Zeit bis zur Metastasierung nach Primärdiagnose von Patientengruppen verglichen werden. In diesen Darstellungen werden die Hypothesen 5,8,10,13 überprüft. Die Zeit bis zum Eintreffen eines definierten Zielereignisses (Tod, Rezidiv) wird mithilfe der *survival analysis* untersucht. Da das Zielereignis in einer solchen Darstellung nicht zwangsläufig einem letalen Ereignis entspricht, bevorzugen wir die Bezeichnung *time to event analysis*. Die Darstellung

erfolgt mit Hilfe von Überlebensfunktionen $S(t)$. Dabei gibt die Überlebensfunktion die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Element der Population eine Lebenszeit T länger als t haben wird. In diesem Kontext steht t für einen bestimmten Zeitpunkt.

$$S(t) = \Pr(T > t)$$

Zu Beginn der Analyse ist die Wahrscheinlichkeit diesen „nullten“ Zeitpunkt zu „überleben“ gleich $S(t)=1$. Mit zunehmender Zeit geht die Wahrscheinlichkeit diesen Zeitpunkt zu überleben gegen null, $S(t)=0$. Da in unserer Studie zum Analysezeitpunkt nicht bei allen Patienten das gesuchte Zielereignis (Tod, Rezidiv) eingetreten ist, muss statistisch mit zensierten Daten gearbeitet werden. Gründe für dieses Vorgehen ist zum einen der begrenzte Untersuchungszeitraum, der Verlust durch Abwanderung oder Ausscheiden aus der Nachsorge, sowie, je nach Fragestellung, konkurrierende Todesursachen. Wenn auch die komplette Information zum Analysezeitpunkt noch nicht zur Verfügung steht, ist dennoch bekannt, dass bei diesen Personen innerhalb des Beobachtungszeitraums das Zielereignis nicht eingetreten ist und dass daher die Zeit bis zum Zielereignis mindestens diese beobachtete Zeit (= „zensierte Zeit“) beträgt. Rekrutierungsjahr, Sterbejahr, wenn vorhanden, sowie Zeitpunkt des Beobachtungsendes fließen in die Berechnung ein. Unter Zensieren muss man sich eine Art Markierung vorstellen, mit der verdeutlicht wird, dass bei einem Patienten das Zielereignis nicht eingetreten ist. Man unterscheidet zwischen Links- und Rechtszensierung d.h. ein Ausscheiden vor Eintritt des definierten Zielereignisses oder kein Eintritt des Zielereignisses bis zum Ende der Studie. In unserem Kontext ist unter Linkszensierung die Markierung von Patienten, die nicht bis zum Ende der Untersuchung an der Nachsorge teilnahmen, zu verstehen. Rechtszensierung meint die Markierung von Patienten, die bis zum Studienabschluss nicht verstarben, bzw. ein Rezidiv entwickelten. Die statistische Darstellung erfolgt unter Zuhilfenahme der Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensfunktion. Zu diesem Zweck wird zunächst eine Berechnungstabelle erstellt, welche die Zeit t_i bis zum Auftreten des Ereignisses, bzw. die Zeit bis zum nicht studienrelevanten Ausscheiden darstellt. Weiterhin wird für jeden Patienten ein Status δ_i definiert, welcher 1 bei Eintritt des Zielereignisses und 0 im Fall einer Zensierung ist. Daraus berechnen sich die Anzahl unter Risiko r_i , das relative Überleben im Zeitpunkt L_i und die Kaplan-Meier-Schätzung am Ende des Zeitabschnitts $P_i(t)$. Letzteres wird in Form eines Stufendiagramms graphisch dargestellt.

$$r_i = N - i + 1$$

$$L_i = \frac{(r_i - \delta_i)}{r_i}$$

$$P_i(t) = \prod_{t_i < t} L_i$$

Mit Hilfe dieser Darstellung ist es möglich, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für das jeweilige Patientenkollektiv abzulesen. Zu diesen Prozentwerten werden die jeweiligen Konfidenzintervalle zum Konfidenzniveau 95 % laut angegebener Formel.

$$\begin{aligned} & \text{approximatives } 95\%CI_{(p)}: \hat{p} \pm 1,96 * s.e.(\hat{p}) \\ s.e.(\hat{p}) &= \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (\text{für } p \text{ nimmt man näherungsweise } \hat{p}) \end{aligned}$$

In dieser Formel stellt p die Wahrscheinlichkeit in der Population und \hat{p} den empirischen Prozentanteil in der Stichprobe dar. Ein Maß für die Genauigkeit der Schätzung ist $s.e.(\hat{p})$, die Standardabweichung von \hat{p} . Der Vergleich der Überlebenszeiten zwischen einer Gruppe mit und einer Gruppe ohne *treatment*, in unserem Fall der SLNE, gelingt mit folgender Formel.

$$s.e.(\hat{p}) = \sqrt{\left[\frac{p_a(1-p_a)}{n_a} \right] + \left[\frac{p_b(1-p_b)}{n_b} \right]}$$

Enthält das sich ergebende Konfidenzintervall keine 0, ist von einem signifikanten Unterschied auszugehen.

Bei der Untersuchung von prädisponierenden Faktoren wird die logistische Regression angewandt. So wird versucht, die Variabilität einer abhängigen dichotomen Größe, in diesem Fall z.B. das Vorhandensein von Metastasen im SLN, durch Einflussgrößen bzw. unabhängige Variablen, wie z.B. epidemiologische, klinische, histologische Kriterien, zu erklären. Eine Prädiktion der abhängigen Größe wird somit ermöglicht. Die statistische Analyse wird auch hier mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics 19 realisiert (140). Um die statistische Aussagekraft der Arbeit zu erhöhen, werden für das Modell die im Folgenden erläuterten Gruppen weiter zusammengefasst, so dass in allen rechnerischen Unterschritten eine erwartete Häufigkeit von > 5 gewährleistet ist. Bei der Lokalisation des Primärtumors erfolgt die Zusammenfassung auf Basis der Risikoattribution

mit Hilfe des TANS-Modells. Die vorherigen Untergruppen werden auf zwei Gruppen verkleinert, die mit „geringes Risiko – kein TANS-Areal“ und „hohes Risiko – TANS-Areal“ bezeichnet sind. Eine ähnliche Zusammenfassung wird bezüglich des Alters getroffen. Unter Orientierung am mittleren Alter, wurde eine Gruppe, mit Patienten ≤ 60 Jahren und eine Patientengruppe > 60 Jahre gebildet.

Für die logistische Regression wird Block 1 im SPSS Programm genutzt. Als Methode wurde „Rückwärts-Schrittweise“, als Statistik „Likelihood-Quotient“ gewählt (140). Die logistische Regression beinhaltet mehrerer rechnerische Schritte. In der ersten Tabelle „Modellzusammenfassung“ werden die in jedem Schritt ermittelten 2-Log-Likelihood und R^2 -Statistiken dargestellt. Die R^2 -Statistiken messen dabei approximativ den Anteil der Variationen in der abhängigen Variablen, der durch das Modell erklärt wird. Je größer die R^2 -statistiken sind, desto größer ist der erklärte Varianzanteil. Der nächsten Tabelle „Hosmer-Lemeshow-Test“ kann für jeden Iterationsschritt ein Maß für die Güte der Modelanpassung entnommen werden. Sobald die Signifikanz kleiner als 0,005 ist, ist das Modell nicht angemessen angepasst. Der Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest ist insbesondere dann von Interesse, wenn viele Einflussvariablen vorliegen, wie es in dieser Studie der Fall ist. Unter dem Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest versteht man einen modifizierten χ^2 -Test. Demnach muss die Anzahl der erwarteten Häufigkeiten den Kriterien des Chi-Quadrattests entsprechen, weil die Ergebnisse sonst unzuverlässig sind. Die nächste Tabelle ist die „Klassifizierungstabelle“. Es handelt sich dabei um eine Kreuztabellierung der beobachteten und vorhergesagten Werte der abhängigen Variable. Aus der Tabelle kann der Anteil der durch den Score richtig vorhergesagten Werte abgelesen werden. Es kann geschlussfolgert werden, ob sich die Vorhersagekraft des Scores durch die Hinzunahme weiterer Parameter verbessert. Insgesamt kann so die Leistungsfähigkeit des Scores abgeschätzt werden. In der darauffolgenden Tabelle „Variablen in der Gleichung“ werden die einzelnen Prädiktoren dargestellt und mit mehreren mathematischen Parametern beschrieben. Dabei ist „B“ der geschätzte, nicht standardisierte Regressionskoeffizient, der gemeinsam mit dem Standardfehler von „B“ angegeben wird. Der Quotient aus „B“ zu seinem Standardfehler im Quadrat entspricht der Wald-Statistik. Erreicht die Wald-Statistik Signifikanz, bei einem Wert kleiner 0,05, unterscheidet sich der Parameter von 0 und ist somit nützlich für das Modell. Eine bessere Orientierung ist mit Hilfe des $\text{Exp}(B)$ -Werts möglich: Je größer die

betragmäßige Abweichung des $\text{Exp}(B)$ von 1, desto größer ist auch relativ gesehen der jeweilige Regressionskoeffizient. Beim $\text{Exp}(B)$ -Wert handelt es sich um eine Odds-Ratio bzw. ein Chancen-Quotenverhältnis. $\text{Exp}(B) > 1$ zeigen ansteigende Quoten der abhängigen Variablen-, $\text{Exp}(B) < 1$ abnehmende Quoten der Variablen an. Je größer die betragmäßige Abweichung von 1, umso vergleichsweise stärker ist der Einfluss der jeweiligen Variablen.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Die zahlenmäßig größte Subgruppe sind Patienten mit einem malignen Melanom der Eindringtiefe ≤ 1 mm, sowie fehlender Ulzeration. Bei diesen Patienten ist keine SLNE angezeigt und wurde bei den dokumentierten Patienten auch nicht durchgeführt. Dies entspricht den Vorgaben der aktuellen Leitlinie. In Studien konnte bisher nur eine 3-7 % Rate von nodalen Rezidiven (113, 39, 28, 184) bzw. eine 6 %-ige Rate von positiven Sentinel-Lymphknoten (73) bei solchen Melanomen gezeigt werden, was wiederum entstehende Kosten und vor allem die potenzielle Morbidität des Eingriffs nicht rechtfertigt (1). Vor dem Hintergrund dieser Regelung wurden die Rezidivrate, insbesondere die primär lymphogene Metastasierung, sowie die Überlebenszeit dieses Kollektivs untersucht. Bei vorhandenen Rezidiv werden genau Geschlecht und Alter des Patienten, Tumortyp, Invasionslevel nach Clark, Vorhandensein von Regressionszeichen, Lokalisation des Tumors, sowie Art des Rezidivs, Todesurache und Tod des Patienten nach x Jahren dokumentiert. Die Lokalisation des Tumors wird in der gesamten Studie, um zahlenmäßig größere Untergruppen zu erzielen zusammengefasst. Es werden Patienten mit Primärtumor am behaarten Kopf, dem Gesicht und der Halsregion zusammengefasst, weiterhin wurden die Lokalisationen an Brust und Bauch, sowie Rücken und Gesäß zusammengezählt. An den Extremitäten gilt immer der gesamte Arm, bzw. das gesamte Bein als Untergruppe, eine Untergliederung z.B. in Hand, Unter- und Oberarm erfolgt nicht. Desweiteren werden Tumoren im Perianal- und Genitalbereich zusammengefasst. Es werden in dieser Studie keine Patienten in dieser Gruppe registriert. Bezüglich des Tumortyps werden die vier Haupttypen des Melanoms einzeln gelistet, andere Tumorentitäten werden unter „sonstige“ zusammengefasst. Die Gruppe „sonstige Tumortypen“ enthält in der gesamten Studie folgende Entitäten: amelanotische-, spitzoide-, desmoplastische Melanome, sowie Melanome auf kongenitalen NZN.

In benannte Gruppe werden 558 Patienten eingeschlossen. 14 dieser Patienten erlitten ein Rezidiv. Dabei entstanden alle Rezidive auf dem Boden primär lymphogener Metastasierung. Die Fernmetastasen entstanden erst sekundär, während sich die lokalen

Hautmetastasen parallel zum lokoregionären Lymphknotenbefall entwickelten. Die Verteilung hinsichtlich der Untergruppen ist der Tabelle zu entnehmen.

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	7
	weiblich	7
Alter	< 25	0
	- 35	0
	- 45	0
	- 55	4
	- 65	7
	- 75	0
	- 85	2
	> 85	1
Tumortyp	SSM	5
	NM	4
	LMM	2
	ALM	2
	sonstige	1
Invasionslevel nach Clark	1	0
	2	5
	3	7
	4	1
	5	0
	unbekannt	1
Regression	vorhanden	6
	nicht vorhanden	7
	keine Angaben	1
Tumorlokalisation	Kopf/ Gesicht/ Hals	2
	obere Extremität	4
	Brust/ Bauch	1
	Rücken/ Gesäß	4
	untere Extremität	3
Art des Rezidivs	Lokalrezidiv	0
	Satelliten-, Intransit-Metastasen	5
	Lymphknotenmetastasen	9
	Fernmetastasen	6
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransitmetastasen in Jahren	1	1
	2	1
	3	3
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	1
	2	1
	3	4
	4	2
	5	1
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen	1	1
	2	1
	3	1
	4	2
	5	1
Todesursache	Tod in Folge Tumorleiden	6

	nicht eruierbar	0
	konkurrierende Todesursachen	1
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	1/ 1
	2	1/ 1
	3	2/ 1
	4	2/ 2
	5	1/ 1
	6	0
	7	0
	8	0
	9	0
	10	0

Tabelle 11: Rezidiv bei malignen Melanom Eindringtiefe < 1mm, fehlender Ulzeration n= 558

Abzüglich dieser 558 Patienten bei denen die SLNE nicht obligat war, bleiben 419 Patienten. Da im Krankenhaus Dresden Friedrichstadt die SLNE bei Melanomen des Kopf- und Gesichtsbereich nicht durchgeführt wird, werden diese Patienten subtrahiert. So kommt es zu einer neuen Gruppenstärke von n = 364. Unterruppen, sowie auch das Outcome hinsichtlich Rezidiv und/ oder Tod werden in diesem Kollektiv untersucht. In 73 Fällen war die Metastasierung primär lymphogen, in 11 Fällen kam es zu einer primär hämatogenen Metastasierung; in 17 Fällen trat ausschließlich ein Hautbefall im lokoregionären Gebiet auf. Insgesamt traten 160 Rezidive auf, was bedeutet, dass bei einigen Patienten mehrere Rezidive auftraten. Diese werden unter den jeweiligen Untergruppen registriert. Es folgt die Unterteilung bezüglich der Untergruppen.

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	202
	weiblich	162
Alter	< 25	5
	- 35	14
	- 45	28
	- 55	58
	- 65	90
	- 75	97
	- 85	59
	> 85	13
Tumortyp	SSM	160
	NM	125
	LMM	6
	ALM	27
	sonstige	46
Tumordicke nach Breslow	≤ 1	18
	- 2	139
	- 4	130
	> 4	77
Invasionslevel nach Clark	1	0
	2	14

	3	77
	4	224
	5	44
	sonstige	5
Ulzeration	vorhanden	147
	nicht vorhanden	198
	keine Angaben	19
Regression	vorhanden	116
	nicht vorhanden	206
	keine Angaben	42
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	8
	nicht vorhanden	356
Tumorlokalisierung	Hals	4
	obere Extremität	58
	Brust/ Bauch	49
	Rücken/ Gesäß	133
	untere Extremität	120
Auftreten eines Rezidivs	ja	101
	nein	255
	Nachsorge abgebrochen	8
Art des Rezidivs	Lokalrezidiv	8
	Satelliten-, Intransit-Metastasen	31
	Lymphknotenmetastasen	73
	Fernmetastasen	48
Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Jahren	1	1
	4	2
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransit-Metastasen in Jahren	1	11
	2	12
	3	6
	4	2
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	28
	2	26
	3	19
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren	1	6
	2	13
	3	14
	4	13
	5	2
Tod des Patienten	ja	82
	nein	274
	Nachsorge abgebrochen	8
Todesursache	Tod in Folge Tumorleiden	60
	nicht eruierbar	6
	konkurrierende Todesursachen	16
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	12/ 10
	2	16/ 13
	3	18/ 17
	4	18/ 12
	5	13/ 8
	6	1
	7	3
	8	0

	9	1
	10	0

Tabelle 12: SLNE laut Leitlinie angezeigt; ohne Kopf; mit Untergruppen und Outcome

Die 364 genannten Patienten des Gesamtkollektivs verteilen sich wie folgt auf die Untergruppen „SLNE durchgeführt“ und „SLNE nicht durchgeführt“: Bei 163 Patienten wurde trotz einer Eindringtiefe > 1 mm und/ oder Ulzeration keine SLNE durchgeführt bzw. war der Eingriff nicht erfolgreich. Dafür wurden verschiedenen Gründe angeführt: 27 Patienten lehnten den empfohlenen Eingriff nach ausführlicher Aufklärung aus persönlichen Gründen ab. Bei 64 Patienten erhöhten relevante Nebenerkrankungen, bei 26 Patienten hohes Alter (> 80 Jahre) die perioperative Morbidität und machten den Eingriff somit nicht empfehlenswert. 3 Patienten hatten bereits wegen einer anderen Tumorerkrankung eine Lymphknotenausräumung erhalten. In 14 der Fälle kam präoperativ kein Lymphknoten sicher zur Darstellung. Desweiteren konnte bei 12 Patienten der Sentinel Lymphknoten intraoperativ nicht geortet werden. In 10 der 12 Fälle handelt es sich bei den nicht auffindbaren Sentinel Lymphknoten um Lymphknoten im axillären Bereich. In 17 Fällen war den Krankenakten kein Hinweis für den Grund des Ausbleibens der diagnostischen Methode zu entnehmen. Bei 201 Patienten wurde die SLNE erfolgreich durchgeführt. Bei der Durchführung der SLNE traten insgesamt 11 dokumentierte postoperative Komplikationen auf. 4 Patienten litten unter transienten Nervenverletzungen, 3 Patienten entwickelten ein Lymphödem, 3 weitere Patienten litten unter Wundheilungsstörungen oder einem Wundinfekt, 1 Patient entwickelte eine Lymphozele. Die Komplikationsrate ist somit 5,47 % (11/ 201).

Die Verteilung hinsichtlich der Untergruppen stellen sich in diesen Teilkollektiven wie folgt dar:

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	86
	weiblich	77
Alter	< 25	0
	- 35	1
	- 45	10
	- 55	18
	- 65	33
	- 75	44
	- 85	45
	> 85	12
Tumortyp	SSM	64
	NM	63

	LMM	3
	ALM	15
	sonstige	18
Tumordicke nach Breslow	≤ 1	2
	- 2	52
	- 4	63
	> 4	46
Invasionslevel nach Clark	1	0
	2	1
	3	22
	4	104
	5	33
	sonstige	3
Ulzeration	vorhanden	74
	nicht vorhanden	83
	keine Angaben	6
Regression	vorhanden	60
	nicht vorhanden	86
	keine Angaben	17
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	6
	nicht vorhanden	157
Tumorlokalisation	Hals	0
	obere Extremität	35
	Brust/ Bauch	25
	Rücken/ Gesäß	53
	untere Extremität	50
Auftreten eines Rezidivs	ja	61
	nein	98
	Nachsorge abgebrochen	4
Art des Rezidivs	Lokalrezidiv	3
	Satelliten-, Intransit-Metastasen	18
	Lymphknotenmetastasen	40
	Fernmetastasen	27
Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidiv in Jahren	1	1
	4	2
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransit-Metastasen in Jahren	1	7
	2	5
	3	4
	4	2
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	19
	2	15
	3	6
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren	1	4
	2	12
	3	7
	4	3
	5	1
Tod des Patienten	ja	51
	nein	108
	Nachsorge abgebrochen	4
Todesursache	Tod in Folge Tumorleiden	36
	nicht eruierbar	3

	konkurrierende Todesursachen	12
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	10/10
	2	13/ 11
	3	12/ 11
	4	9/4
	5	3
	6	1
	7	2
	8	0
	9	1
	10	0

Tabelle 13: Patientengruppe ohne SLNE trotz Eindringtiefe > 1,0 mm und/ oder Ulzeration n= 163

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	116
	weiblich	85
Alter	< 25	5
	- 35	13
	- 45	18
	- 55	40
	- 65	57
	- 75	53
	- 85	14
	> 85	1
Tumortyp	SSM	96
	NM	61
	LMM	3
	ALM	11
	sonstige	30
Tumordicke nach Breslow	≤ 1	16
	- 2	87
	- 4	67
	> 4	31
Invasionslevel nach Clark	1	0
	2	13
	3	55
	4	120
	5	11
	sonstige	2
Ulzeration	vorhanden	73
	nicht vorhanden	115
	keine Angaben	13
Regression	vorhanden	56
	nicht vorhanden	120
	keine Angaben	25
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	2
	nicht vorhanden	199
Tumorlokalisierung	Hals	4
	obere Extremität	31
	Brust/ Bauch	28
	Rücken/ Gesäß	61
	untere Extremität	77

SLN-Lokalisation	cervical gleichseitig	8
	cervical gegenseitig	2
	axillär gleichseitig	116
	axillär gegenseitig	17
	inguinal gleichseitig	94
	inguinal gegenseitig	4
	popliteal gleichseitig	4
Abstromgebiet	1	159
	2	39
	3	3
Lymphknoten extirpiert	1	153
	2	38
	3	10
Auftreten eines Rezidivs	ja	40
	nein	157
	Nachsorge abgebrochen	4
Art des Rezidivs	Lokalrezidiv	0
	Satelliten-, Intransit-Metastasen	13
	Lymphknotenmetastasen	33
	Fernmetastasen	21
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransit-Metastasen in Jahren	1	4
	2	7
	3	2
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	8
	2	16
	3	9
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren	1	2
	2	1
	3	7
	4	10
	5	1
Tod des Patienten	ja	30
	nein	167
	Nachsorge abgebrochen	4
Todesursache	Tod in Folge Tumorleiden	28
	nicht eruierbar	1
	konkurrierende Todesursachen	1
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	5/4
	2	11/11
	3	8/8
	4	3/3
	5	2/2
	6	0
	7	1
	8	0
	9	0
	10	0

Tabelle 14: SLNE durchgeführt n= 201

Aufgrund des augenscheinlichen Überwiegens von Tumoren mit einer per se schlechteren Prognose, bedingt durch häufiger auftretende große Tumordicken, entschlossen

wir uns zu einer Bias Korrektur. Patienten mit einem Breslow > 4 mm werden aus der Gruppe ausgeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit hinsichtlich der Tumorstadien zu erreichen und somit einen eventuellen Überlebensvorteil auf die SLNE zurückzuführen und nicht von der ohnehin besseren Überlebenschancen bei geringerer Eindringtiefe fehlgeleitet zu werden. Des Weiteren ist der Nutzen der SLNE bei einer Tumordicke > 4 mm noch immer in der Diskussion, da das Risiko der Fernmetastasierung stark ansteigt. Es wird in Studien mit > 60 % angegeben (90). Außerdem konnten durch den Ausschluss genannter Patienten auch die Unterschiede in der Altersverteilung ausgeglichen werden. In der Gruppe: „keine SLNE durchgeführt“ inklusive Tumore mit einem Breslow > 4 mm sind 62,58 % der Patienten älter als 65 Jahre alt. Im Vergleich der Gruppen „keine SLNE bei Tumordicke > 4 mm“ und „keine SLNE bei Tumordicken zwischen > 1- und < 4 mm“ zeigen sich deutliche Altersunterschiede. Während in der ersten Gruppe 73,91 % der Patienten (34/46) über 65 Jahre alt sind, zeigt die zweite Gruppe nur einen Prozentwert von 57,26 (67/117). Weitere Ergebnisse werden in der Tabelle dargestellt:

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	64
	weiblich	53
Alter	< 25	0
	- 35	1
	- 45	6
	- 55	14
	- 65	29
	- 75	32
	- 85	29
	> 85	6
Tumortyp	SSM	60
	NM	32
	LMM	3
	ALM	13
	sonstige	9
Tumordicke nach Breslow	≤ 1	2
	- 2	52
	- 4	63
	> 4	0
Invasionslevel nach Clark	1	0
	2	1
	3	22
	4	83
	5	9
	sonstige	2
Ulzeration	vorhanden	46

	nicht vorhanden	66
	keine Angaben	5
Regression	vorhanden	33
	nicht vorhanden	68
	keine Angaben	16
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	1
	nicht vorhanden	116
Tumorlokalisation	Hals	0
	obere Extremität	29
	Brust/ Bauch	21
	Rücken/ Gesäß	29
	untere Extremität	38
Auftreten eines Rezidivs	ja	39
	nein	75
	Nachsorge abgebrochen	3
Art des Rezidivs	Lokalrezidiv	2
	Satelliten-,Intransit- Metastasen	10
	Lymphknotenmetastasen	29
	Fernmetastasen	18
Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidiv in Jahren	1	1
	4	1
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransit-Metastasen in Jahren	1	2
	2	3
	3	4
	4	1
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	11
	2	12
	3	6
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren	1	2
	2	7
	3	5
	4	3
	5	1
Tod des Patienten	ja	31
	nein	83
	Nachsorge abgebrochen	3
Todesursache	Tod in Folge Tumorleiden	20
	nicht eruierbar	4
	konkurrierende Todesursachen	7
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	4/ 3
	2	7/ 6
	3	8/ 8
	4	6/ 3
	5	3
	6	1
	7	1
	8	0
	9	1
	10	0

Tabelle 15: Patienten, bei denen keine SLNE durchgeführt wurde nach Biaskorrektur (ohne Tumore mit Tumordicke > 4mm) n= 117

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	100
	weiblich	70
Alter	< 25	5
	- 35	13
	- 45	18
	- 55	38
	- 65	53
	- 75	41
	- 85	2
	> 85	0
Tumortyp	SSM	90
	NM	41
	LMM	3
	ALM	9
	sonstige	27
Tumordicke nach Breslow	≤ 1	16
	- 2	87
	- 4	67
	> 4	0
Invasionslevel nach Clark	1	0
	2	13
	3	50
	4	101
	5	4
	sonstige	2
Ulzeration	vorhanden	42
	nicht vorhanden	115
	keine Angaben	13
Regression	vorhanden	52
	nicht vorhanden	100
	keine Angaben	18
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	0
	nicht vorhanden	170
Tumorlokalisation	Hals	3
	obere Extremität	28
	Brust/ Bauch	25
	Rücken/ Gesäß	49
	untere Extremität	65
SLN-Lokalisation	cervical gleichseitig	7
	cervical gegenseitig	1
	axillär gleichseitig	98
	axillär gegenseitig	7
	inguinal gleichseitig	82
	inguinal gegenseitig	2
	popliteal gleichseitig	4
Abstromgebiet	1	141
	2	28

	3	1
Lymphknoten extirpiert	1	135
	2	30
	3	5
Auftreten eines Rezidivs	ja	18
	nein	150
	Nachsorge abgebrochen	2
Art des Rezidivs	Lokalrezidiv	0
	Satelliten-, Intransit-Metastasen	6
	Lymphknotenmetastasen	18
	Fernmetastasen	10
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransit-Metastasen in Jahren	1	0
	2	4
	3	2
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	2
	2	9
	3	7
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren	1	0
	2	0
	3	1
	4	8
	5	1
Tod des Patienten	ja	16
	nein	152
	Nachsorge abgebrochen	2
Todesursache	Tod in Folge Tumorleiden	15
	nicht eruierbar	1
	konkurrierende Todesursachen	0
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	1/1
	2	2/2
	3	7/7
	4	3/3
	5	2/2
	6	0
	7	1
	8	0
	9	0
	10	0

Tabelle 16: Patienten, bei denen die SLNE durchgeführt wurde nach Biaskorrektur (ohne Tumore mit Tumordicke > 4mm) n= 170

Nach erfolgter Biaskorrektur ist es möglich, die Subgruppen „SLNE durchgeführt“ und „SLNE nicht durchgeführt“ bezüglich dem Auftreten eines Rezidivs mit speziellem Augenmerk auf Lymphknotenmetastasen sowie der Überlebensrate und der tumorbezogenen Überlebensrate zu vergleichen. Somit soll überprüft werden, ob das Durchfüh-

ren der Sentinel Lymphknoten Biopsie als diagnostische Methode bereits einen Überlebensvorteil bedeutet.

Wie dem Studiendesign zu entnehmen ist, teilt sich die Gruppe „SLNE durchgeführt“ in Patienten mit einem negativen- sowie einem positiven Resultat der histologischen Lymphknotenaufarbeitung, mit einer Gruppenstärke von 168 beziehungsweise 33 Personen auf. Bei 33 Patienten mit positivem Lymphknotenbefund aus einer Gruppe von 201 Patienten, bei denen die SLNE durchgeführt wurde, ergibt sich eine positive SLN-Rate von 16,42 %.

Auch diese beiden Subgruppen werden erneut vergleichend untersucht. Als zusätzliche Subgruppen fließen die Lokalisation des Sentinels, die Anzahl der Abstromrichtungen, sowie die Anzahl extirpierter Lymphknoten ein. In der Patientengruppe, in der die SLNE einen positiven Befund ergab, wird außerdem die Anzahl der von Metastasen befallenen Lymphknoten, die Größe und die Lokalisation der Metastasen registriert. In diesem Zusammenhang erfolgte eine Untergliederung des Lymphknotenbefalls in Metastasen ≤ 2 mm und Metastasen > 2 mm, sowie den ausschließlichen Nachweis einzelner Tumorzellen in der Immunhistochemie im Sinne eines Mikroinvolvements. Die S-Klassifikation des Lymphknotenbefalls konnte in dieser Studie nicht zur Anwendung kommen, weil keine verbindlichen Regeln zur Dokumentation der Parameter n und d vorliegen und somit auch im KHDF nicht explizit auf diese Parameter eingegangen wird. Stattdessen erfolgt in dieser Studie in Anlehnung an die S-Klassifikation eine Unterteilung in rein subkapsulären Befall, zentralen Befall, sowie den Durchbruch der Malignomzellen durch die Lymphknotenkapsel. Das Ziel der Untersuchung in der Untergruppe „SLNE positiv“ war, Faktoren zu definieren, die einen positiven Befund vorhersagen, um das Patientenkollektiv, dass einer SLNE zugeführt werden soll, enger definieren zu können. Dieses Ziel soll mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells umgesetzt werden. Die in den Tabellen genannten Faktoren flossen dabei ein.

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	96
	weiblich	72
Alter	< 25	5
	26-35	11
	36-45	15
	46-55	29

	56-65	48
	66-75	47
	76-85	12
	> 85	1
klinisch- histologischer Typ	SSM	87
	NM	47
	LMM	3
	ALM	8
	sonstige	23
Tumordicke nach Breslow	≤ 1,00 mm	16
	1,01-2,00 mm	81
	2,01-4,00 mm	51
	> 4,00 mm	20
Invasionslevel nach Clark	2	13
	3	52
	4	93
	5	9
	unbekannt	1
Tumorulzeration	vorhanden	50
	nicht vorhanden	106
	keine Angaben	12
Tumorregression	vorhanden	48
	nicht vorhanden	100
	keine Angaben	20
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	1
	nicht vorhanden	167
Tumorlokalisation	Hals	3
	obere Extremität	27
	Brust/ Bauch	24
	Rücken/ Gesäß	51
	untere Extremität	63
SLN-Lokalisation	cervical gleichseitig	7
	cervical gegenseitig	1
	axillär gleichseitig	98
	axillär gegenseitig	14
	inguinal gleichseitig	76
	inguinal gegenseitig	4
	popliteal gleichseitig	3
Abstromgebiet	1	134
	2	32
	3	2
Anzahl Lymphknoten extirpiert	1	133
	2	27
	3	8

Auftreten eines Rezidiv	ja	20
	nein	144
	Nachsorge abgebrochen	4
Art des Rezidivs	Satelliten-, Intransit-Metastasen	7
	Lymphknotenmetastasen	15
	Fernmetastasen	7
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransit-Metastasen in Jahren	1	1
	2	5
	3	1
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	1
	2	8
	3	6
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren	1	0
	2	3
	3	3
	4	0
	5	1
Tod des Patienten	ja	13
	nein	151
	Nachsorge abgebrochen	4
Todesursache	TFT	8
	aus Akte nicht ersichtlich	1
	konkurrierende Todesursachen	4
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	1
	2	5/ 5
	3	3/ 3
	4	1/ 1
	5	2
	7	1

Tabelle 17: Patienten mit negativen Befund der SLNE n= 168

Unterteilung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	20
	weiblich	13
Alter	26-35	2
	36-45	3
	46-55	11
	56-65	9
	66-75	6
	76-85	2
klinisch- histologischer Typ	SSM	9
	NM	14
	ALM	3

	sonstige	7
Tumordicke nach Breslow	1,01-2,00 mm	6
	2,01-4,00 mm	16
	> 4,00 mm	11
Invasionslevel nach Clark	3	3
	4	27
	5	2
	unbekannt	1
Tumorulzeration	vorhanden	23
	nicht vorhanden	9
	keine Angaben	1
Tumorregression	vorhanden	8
	nicht vorhanden	20
	keine Angaben	5
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	1
	nicht vorhanden	32
Tumorlokalisation	Hals	1
	obere Extremität	4
	Brust/ Bauch	4
	Rücken/ Gesäß	10
	untere Extremität	14
SLN-Lokalisation	cervical gleichseitig	1
	cervical gegenseitig	1
	axillär gleichseitig	18
	axillär gegenseitig	3
	inguinal gleichseitig	18
	popliteal gleichseitig	1
Abstromgebiet	1	25
	2	7
	3	1
Lymphknoten extirpiert	1	20
	2	11
	3	2
Lymphknoten positiv	1	27
	2	6
Metastasengröße	0,2-2 mm	25
	> 2 mm	3
	immunhistochemisch positiv	5
Metastasenlokalisation	subkapsulär	3
	zentral	26
	Kapseldurchbruch	4
Lymphknotendisektion	durchgeführt	30
	nicht durchgeführt	3
Nachweis von befallenen Lymphknoten außer dem Sentinel	1 Lymphknoten	3

	2 Lymphknoten	2
	3 Lymphknoten	1
Auftreten eines Rezidivs	ja	20
	nein	13
Art des Rezidivs	Satelliten-, Intransit-Metastasen	6
	Lymphknotenmetastasen	18
	Fernmetastasen	14
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransit-Metastasen in Jahren	1	3
	2	2
	3	1
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jahren	1	7
	2	8
	3	3
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren	1	2
	2	7
	3	4
	4	1
Tod des Patienten	ja	17
	nein	16
Todesursache	TFT	16
	aus Akte nicht ersichtlich	1
Tod nach x Jahren/ Tod in Folge Tumorleiden nach x Jahren	1	4/ 4
	2	6/ 6
	3	5/ 5
	4	2/ 1

Tabelle 18: Patienten mit positiven Befund der SLNE n=33

Die Gruppe der SLNE positiven Patienten teilte sich wiederum in eine Gruppe, bei der die darauffolgende radikale Lymphadenektomie weitere positive Lymphknoten offenbarte und eine Gruppe, die keine positiven non-SLN aufwies. Abgezogen werden müssen die drei Patienten, bei denen sich trotz positiven Sentinels keine Ausräumung der entsprechenden Lymphknotenstation anschloss. Bei all diesen 3 Patienten war der Durchmesser des Tumorzellaggregats $< 0,2$ mm und somit unterhalb der Minimalgrenze einer Mikrometastase nach der damals vorherrschenden Lehrmeinung. Nur bei 6 Patienten wurde ein zusätzlicher Lymphknotenbefall nachgewiesen. Hingegen waren bei 24 Patienten die Lymphknoten, die bei der Lymphknotendisektion entnommen wurden, ohne pathologischen Befund. Auch letztgenannte Gruppe wird auf prädisponierende Faktoren im Regressionsmodell geprüft. Die dabei angewandten Methoden werden auf den folgenden Seiten erörtert.

Die Rate positiver non-SLN beträgt 20 % in unserer Studie.

Untersuchung nach		Anzahl Patienten n
Geschlecht	männlich	2
	weiblich	4
Alter	36-45	1
	46-55	2
	56-65	2
	66-75	1
klinisch- histologischer Typ	SSM	1
	NM	3
	ALM	1
	sonstige	1
Tumordicke nach Breslow	1,01-2,00 mm	0
	2,01-4,00 mm	1
	> 4,00 mm	5
Invasionslevel nach Clark	3	1
	4	5
	5	0
	unbekannt	0
Tumorulzeration	vorhanden	6
	nicht vorhanden	0
	keine Angaben	0
Tumorregression	vorhanden	1
	nicht vorhanden	5
	keine Angaben	0
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	vorhanden	1
	nicht vorhanden	5
Tumorlokalisation	Hals	1
	obere Extremität	0
	Brust/ Bauch	0
	Rücken/ Gesäß	3
	untere Extremität	2
SLN-Lokalisation	cervical gleichseitig	1
	cervical gegenseitig	1
	axillär gleichseitig	4
	axillär gegenseitig	0
	inguinal gleichseitig	3
	popliteal gleichseitig	1
Abstromgebiet	1	3
	2	2
	3	1
Lymphknoten markiert	1	3
	2	2

	3	1
Lymphknoten extirpiert	1	3
	2	2
	3	1
Lymphknoten positiv	1	5
	2	1
Metastasengröße	0,2-2 mm	4
	>2 mm	2
	immunhistochemisch positiv	0
Metastasenlokalisation	subkapsulär	0
	zentral	4
	Kapseldurchbruch	2
Nachweis von befallenen Lymphknoten außer dem Sentinel	1	3
	2	2
	3	1

Tabelle 19: Patienten mit weiteren Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Lymphknotendisektion
n= 6

4.2 statistische Ergebnisse

4.2.1 Krankenhausinterne Inzidenz und Behandlungstrend SLNE

Die Hypothesen 1 und 2 werden im Folgenden überprüft: Das untenstehende Diagramm zeigt den Verlauf der krankenhausesinternen Inzidenz der Melanomerkrankung im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, sowie die Anwendung der SLNE in den einzelnen Jahren. Auf der x-Achse sind die Jahre, die in der Studie untersucht wurden, aufgetragen. Die y-Achse stellt die Anzahl der Patienten dar: Zum einen die Anzahl der Patienten, die aufgrund eines malignen Melanoms des Stadium 1 oder 2 im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt im definierten Zeitraum behandelt wurden und somit in die Studie einfließen, zum anderen die Anzahl der Patienten, bei denen im jeweiligen Jahr die SLNE durchgeführt wurde.

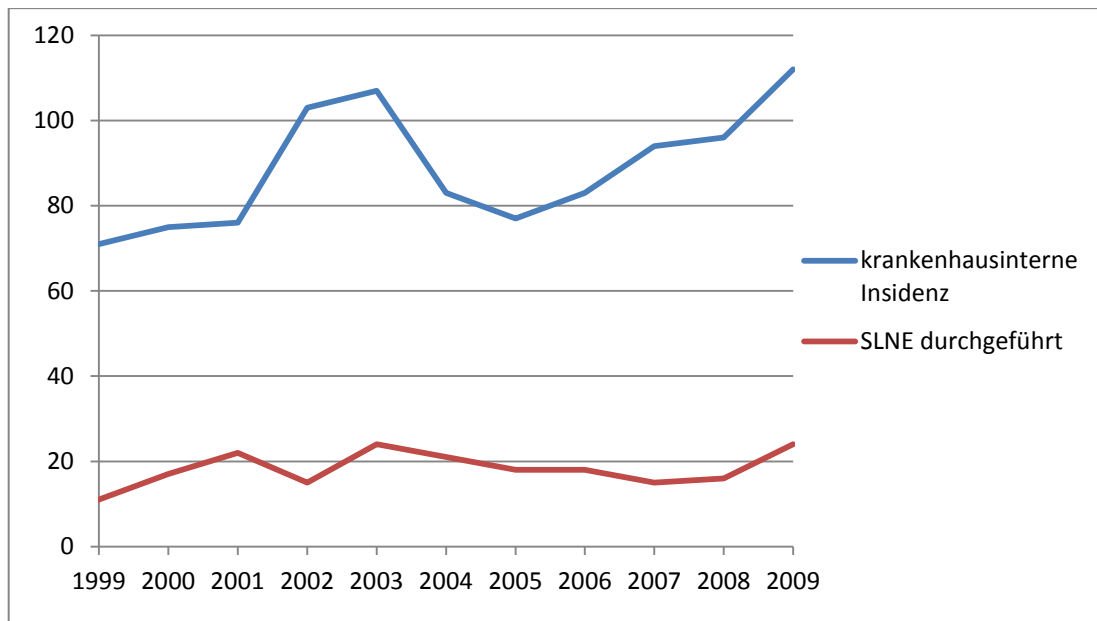


Diagramm 1: krankenhausinterne Inzidenz des malignen Melanoms und Behandlungstrend SLNE

Die Kurve zur Inzidenz zeigt insgesamt einen Anstieg von 71 Patienten im Jahr 1999 auf 112 Patienten im Jahr 2009. Auch der Behandlungstrend zeigt eine steigende Tendenz von 11 Patienten 1999 auf 24 Patienten 2009.

4.2.2 Rezidive in Subgruppe 1: „Keine SLNE laut Leitlinie“

In diesem Abschnitt wird die Hypothese 3 geprüft: Die nachfolgende Tabelle zeigt Rezidive und Todesfälle in der Gruppe: „Keine SLNE laut Leitlinie bei Tumordicke ≤ 1 mm und fehlender Ulzeration“. Das Ergebnis wird in n Patientenfällen und als Prozentwert angegeben. Außerdem ist die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses dargestellt.

Ereignis	Fälle n von $n_{\text{gesamt}}=558$ / Ereignis in Prozent	
Satelliten-, Intransitmetastasen	5	0,90 %
Lymphknotenmetastasen	9	1,61 %
Fernmetastasen	6	1,08 %
Tod	7	1,25 %
Tod in Folge Tumorleiden	6	1,08 %
Ereignis	nach Jahren Mittelwert m	Standardabweichung s.e.
Satelliten-, Intransitmetastasen	2,4	0,73
Lymphknotenmetastasen	3,11	1,10
Fernmetastasen	3,16	1,34
Tod	3,14	3,17
Tod in Folge Tumorleiden	1,25	1,34

Tabelle 20: Auftreten von Rezidiven und Todesfällen bei Tumordicke < 1 mm und fehlender Ulzeration

In obengenannter Gruppe erlitten insgesamt 14 Patienten ein Rezidiv. Bei einer Patientenzahl von 558 ergibt sich in unserer Studie eine Rezidivrate von 2,51 %. Die Lymphknotenmetastasen überwiegen mit 1,61 %. Lymphknotenmetastasen treten im Mittel nach 3,11 Jahren auf.

4.2.3 Diagnostischer Wert der SLNE

Der diagnostische Wert der SLNE wird in dieser Studie anhand der Detektionsrate und des Prozentsatzes falsch negativer Ergebnisse geprüft.

Detektionsrate

Im Bezug auf die Detektionsrate konnten folgende Ergebnisse festgestellt werden. Bei 12 Patienten von 213 Patienten, bei denen die SLNE durchgeführt wurde, gelang intraoperativ keine Ortung. Daraus ergibt sich eine Rate von 5,63 % Fällen in denen der Sentinel nicht detektiert werden konnte. Die Detektionsrate in unserem Patientenkollektiv beträgt 94,36 %. Auffällig ist, dass 10 der nicht auffindbaren Sentinel Lymphknoten im axillären Abstromgebiet lokalisiert waren. Hypothetisch lässt dies auf eine schwierigere OP-Situation in der Axilla aufgrund einer Lage der Lymphknoten in tieferen kutanen Schichten schließen.

Falsch negative Ergebnisse

In unserem Patientenkollektiv war bei 168 Patienten das Ergebnis der SLNE negativ. Bei 15 Patienten aus dieser Gruppe traten Lymphknotenmetastasen im Beobachtungszeitraum auf. Damit ergeben sich FN= 8,93 %. Die falsch-negativ-Rate ist 31,25 % und ergibt sich aus der Anzahl falsch negativer Ergebnisse (15) und der Summe aus falsch negativen Ergebnissen und richtig erkannter Ergebnisse (33).

4.2.4 Therapeutischer Wert der SLNE

SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt

Der therapeutische Wert der SLNE soll mit Hilfe eines Vergleichs der Gruppen „SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt“ aufgezeigt werden. In diesem Abschnitt werden die Hypothesen 4 bis 8 geprüft. Die Ergebnisse sind hier in Form deskriptiver Statistik dargestellt. Es können die Gruppen SLNE durchgeführt, SLNE nicht durchgeführt gesamt und die Gruppe SLNE nicht durchgeführt nach Biaskorrektur verglichen werden. Letztgenannte Gruppe ergibt sich aus der Gruppe SLNE nicht durchgeführt gesamt, abzüglich der Patienten mit einer Tumordicke > 4 mm zum Diagnosezeitpunkt.

Deskriptive Statistik

	SLNE durchge- führt n=201	SLNE nicht durchgeführt n=163	SLNE durchge- führt nach Biaskorrektur n=170	SLNE nicht durch- geführt nach Biaskorrektur n=117
Auftreten eines Rezidivs	40	61	18	39
Auftreten eines Rezidivs in %	19,90	37,42	10,59	33,33
Lokalrezidiv	0	3	0	2
Lokalrezidiv in Prozent %	0	1,84	0	1,71
Zeit bis zum Auftreten eines Lo- kalrezidivs in Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	0	3,00; 1,41	0	2,50; 1,50
Satelliten-, Intransitmetastasen	13	18	6	10
Satelliten-, Intransitmetastasen in Prozent %	6,47	11,04	3,53	8,55
Zeit bis zum Auftreten von Satelli- ten-, Intransitmetastasen in Jah- ren im Mittel m; Standardabwei- chung s	1,85; 0,66	2,05; 1,09	2,33; 0,47	2,40; 0,92
Lymphknotenmetastasierung	33	40	18	29
Lymphknotenmetastasierung in %	16,42	24,54	10,59	24,79
Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Jah- ren im Mittel m; Standardabwei- chung s	2,16; 0,81	1,68; 0,72	2,28; 0,65	1,83; 0,75
Fernmetastasierung	21	27	10	18
Fernmetastasierung in Prozent %	10,45	16,56	5,88	15,38
Zeit bis zum Auftreten von Fern- metastasen in Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	3,33; 0,99	2,44; 0,99	4; 0,43	2,66; 1,05
Tod des Patienten	31	51	16	31
Tod des Patienten in Prozent	15,42	31,29	9,4	26,50
Tod nach x Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	3,84; 1,32	2,98; 1,72	3,44; 1,37	3,32; 1,79

tumorbezogener Tod	24	36	15	20
tumorbezogener Tod in %	11,94	22,09	8,82	17,09
tumorbezogener Tod nach x Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	4,21; 0,94	2,25; 0,98	3,2; 1,05	2,55; 0,92

Tabelle 21: SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt deskriptive Statistik

Die Tabelle zur deskriptiven Statistik zeigt folgende Ergebnisse: Rezidive treten in der Gruppe „SLNE durchgeführt“ seltener auf, als in der Gruppe „SLNE nicht durchgeführt gesamt“. Im Vergleich der biaskorrigierten Subgruppen werden die Unterschiede noch deutlicher. Es kommt bei Durchführung der SLNE seltener zum Auftreten von Lokalrezidiven im Vergleich zu den Gruppen bei denen auf die SLNE verzichtet wurde. Satelliten- und Intransit-Metastasen treten in der Gruppe „SLNE durchgeführt“ seltener, im Vergleich aber früher auf. Eine Lymphknotenmetastasierung wird bei Durchführung der SLNE seltener gefunden, als in den Vergleichsgruppen. Eventuelle Lymphknotenmetastasen treten später auf. Auch Fernmetastasen treten bei Durchführung der SLNE seltener und später auf. Der Tod der Patienten tritt im Rahmen des Beobachtungszeitraums in den Gruppen „SLNE durchgeführt“ deutlich seltener und später auf. Gleiches trifft für den tumorbezogenen Tod zu.

Vergleich von Häufigkeiten mit Chi-Quadrattest

Weiterhin wurden das Auftreten von Rezidiven mit besonderem Augenmerk auf Lymphknotenmetastasen sowie Tod des Patienten, beziehungsweise tumorbedingter Tod statistisch verglichen. Der Vergleich wurde zwischen den Gruppen: „SLNE durchgeführt gesamt“ vs. „SLNE nicht durchgeführt gesamt“ bzw. „SLNE durchgeführt Bias korrigiert“ vs. „SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert“ angestellt. Die statistische Berechnung erfolgte mithilfe des Chi Quadrat Tests.

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
Rezidiv ja	40	61	101
Rezidiv nein	157	98	255
Summe	197	159	356

Tabelle 22: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
Rezidiv ja	55,9	45,1	101
Rezidiv nein	141,1	113,9	254
Summe	197	159	356

Tabelle 23: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
Rezidiv ja	4,55	5,55
Rezidiv nein	1,80	2,20

Tabelle 24: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

Es ergibt sich ein Chi-Quadratwert= 14,1 bei einem Freiheitsgrad von 1. Der p-Wert ist $p < 0,001$. Dieses Ergebnis ist als statistisch hoch **signifikant** einzustufen.

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert	Summe
Rezidiv ja	18	39	57
Rezidiv nein	150	75	225
Summe	168	114	282

Tabelle 25: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert	Summe
Rezidiv ja	34	23	57
Rezidiv nein	134	91	225
Summe	197	114	282

Tabelle 26: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert
Rezidiv ja	7,49	11,05
Rezidiv nein	1,89	2,79

Tabelle 27: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

Es ergibt sich ein Chi-Quadratwert= 23,249 bei einem Freiheitsgrad = 1. Der p-Wert beträgt $p < 0,001$. Das Ergebnis ist als hoch **signifikant** einzuschätzen.

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
LK-Metastasen ja	33	40	73
LK-Metastasen nein	164	119	283
Summe	197	159	356

Tabelle 28: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten-Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
LK-Metastasen ja	40,4	32,6	73
LK-Metastasen nein	156,6	126,4	283
Summe	197	159	356

Tabelle 29: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten-Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
LK-Met. ja	1,35	1,67
LK-Met. nein	0,34	0,43

Tabelle 30: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten-Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

Es wurde ein Chi-Quadratwert= 3,814 bei einem Freiheitsgrad= 1 berechnet. Es ergibt sich ein p-Wert von **p = 0,051**. Trotz eines deutlichen Überwiegens der Lymphknoten-metastasierung in der Gruppe: „SLNE nicht durchgeführt“ kann **kein signifikantes Ergebnis** erreicht werden, obwohl p nahezu im Signifikanzbereich liegt.

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert	Summe
LK-Metastasen ja	18	29	47
LK-Metastasen nein	150	85	235
Summe	168	114	282

Tabelle 31: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten-Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korr.	Summe
LK-Met. ja	28	19	47
LK-Met. nein	140	95	235
Summe	168	114	282

Tabelle 32: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten-Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
LK-Met. ja	3,57	5,26
LK-Met. nein	0,71	1,05

Tabelle 33: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten-Rezidivs in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

Bei einem Freiheitsgrad= 1 wurde ein Chi-Quadratwert = 10,602 berechnet. Es ergibt sich ein p-Wert von **p = 0,001**. Auch hier ist das Ergebnis hoch **signifikant**.

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
Tod ja	31	51	82
Tod nein	166	108	274
Summe	197	159	356

Tabelle 34: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeit des Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
Tod ja	45,4	36,6	82
Tod nein	151,6	122,4	274
Summe	197	159	356

Tabelle 35: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeit des Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
Tod ja	4,55	5,64
Tod nein	1,36	1,68

Tabelle 36: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeit des Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

Ein Wert von: Chi-Quadratwert= 13,250 wurde bei einem Freiheitsgrad= 1 berechnet.

Es ergibt sich ein p-Wert von $p < 0,001$. Das Ergebnis ist hoch **signifikant**.

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert	Summe
Tod ja	16	31	47
Tod nein	152	83	235
Summe	168	114	282

Tabelle 37: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeit des Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert	Summe
Tod ja	28	19	47
Tod nein	140	95	235
Summe	168	114	282

Tabelle 38: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeit des Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert
Tod ja	5,14	7,57
Tod nein	1,02	1,51

Tabelle 39: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeit des Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

Bei einem Freiheitsgrad = 1 ergibt sich ein Chi-Quadratwert = 15,266. Der p-Wert ist $p < 0,001$. Das Ergebnis ist statistisch hoch **signifikant**.

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
tumorbezogener Tod ja	24	36	60
tumorbezogener Tod nein	173	123	296
Summe	197	159	356

Tabelle 40: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeit des tumorbezogenen Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	Summe
tumorbezogener Tod ja	33,2	26,8	60
tumorbezogener Tod nein	163,8	132,2	296
Summe	197	159	356

Tabelle 41: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeit des tumorbezogenen Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

	SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
tumorbezogener Tod ja	2,55	3,16
tumorbezogener Tod nein	0,51	0,64

Tabelle 42: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeit des tumorbezogenen Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt vs. SLNE nicht durchgeführt gesamt

Es ergibt sich ein Chi-Quadratwert= 6,868 bei einem Freiheitsgrad= 1. Der p-Wert $p=0,009$ spricht für ein **signifikantes** Ergebnis.

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert	Summe
tumorbezogener Tod ja	15	20	35
tumorbezogener Tod nein	153	94	247
Summe	168	114	282

Tabelle 43: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeit des tumorbezogenen Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert	Summe
tumorbezogener Tod ja	20,9	14,1	35
tumorbezogener Tod nein	147,1	99,9	247
Summe	168	114	282

Tabelle 44: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeit des tumorbezogenen Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

	SLNE durchgeführt Bias korrigiert	SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert
tumorbezogener Tod ja	1,64	2,41
tumorbezogener Tod nein	0,23	0,34

Tabelle 45: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeit des tumorbezogenen Todes in den Gruppen SLNE durchgeführt- vs. SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert

Es ergibt sich ein Chi-Quadratwert = 4,637 bei einem Freiheitsgrad= 1. Der p-Wert ist mit $p = 0,031$ **signifikant**.

Die Berechnung der Chi-Quadratwerte zeigen folgende Ergebnisse: Die Häufigkeit eines Rezidives ist bei Durchführung der SLNE statistisch niedriger als in den Vergleichsgruppen, sowohl Gesamt als auch Bias korrigiert. Im Vergleich der Lymphknotenmetastasierung zwischen den Gruppen „SLNE durchgeführt“ und „SLNE nicht durchgeführt

gesamt“ ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Allerdings werden die Ergebnisse nach erfolgter Biaskorrektur signifikant. Der Tod der Patienten tritt in der Patientengruppe, in der die SLNE durchgeführt wurde signifikant seltener ein, als in der Patientengruppe, in der die Methode nicht angewendet wurde. Auch in diesem Fall liefert der Vergleich auch in den Bias-korrigierten Gruppe statistisch signifikante Ergebnisse. Ebenso ist beim Vergleich des tumorbezogenen Todes die Gruppe „SLNE durchgeführt“ der Gruppe „SLNE nicht durchgeführt“ statistisch überlegen. Der Unterschied in der Häufigkeit des tumorbedingten Todes zwischen beiden Gruppen stellt sich auch nach erfolgter Biaskorrektur dar.

Survival Analysis

In einem weiteren Schritt werden zensierte Ereigniszeiten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung (Survival Analysis) analysiert. Es werden jeweils rezidivfreies Überleben und Zeit bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen im Speziellen, sowie Gesamtüberleben und tumorbezogenes Überleben dargestellt. Wie im vorherigen Schritt werden die Gruppen: „SLNE durchgeführt“ und „SLNE nicht durchgeführt gesamt“, sowie „SLNE durchgeführt Bias korrigiert“ und „SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert“ verglichen.

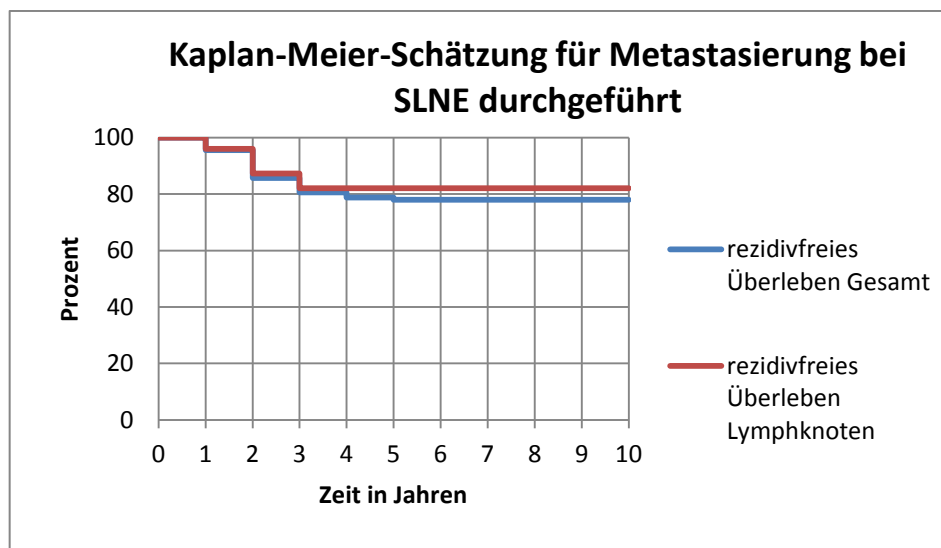


Diagramm 2: Kaplan-Meier-Schätzung für Metastasierung bei SLNE durchgeführt

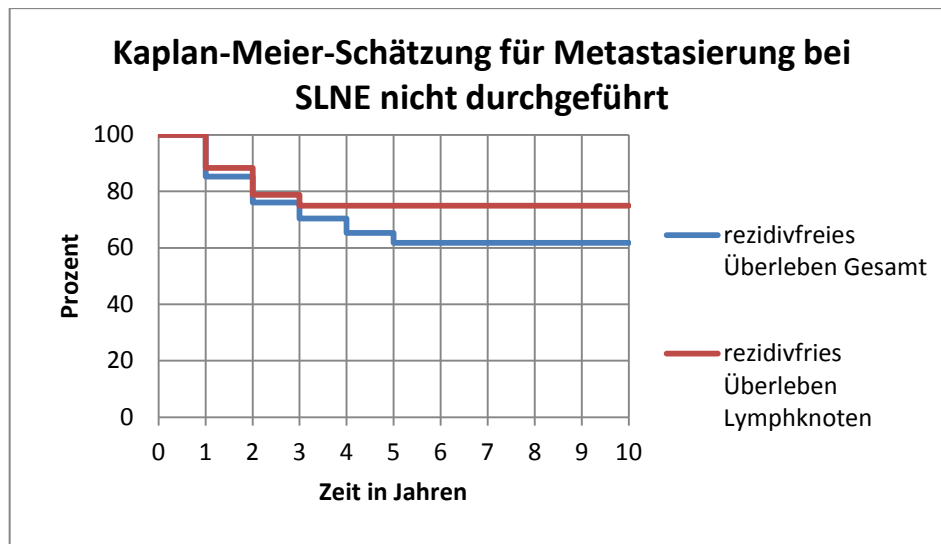


Diagramm 3: Kaplan-Meier-Schätzung für Metastasierung bei SLNE nicht durchgeführt

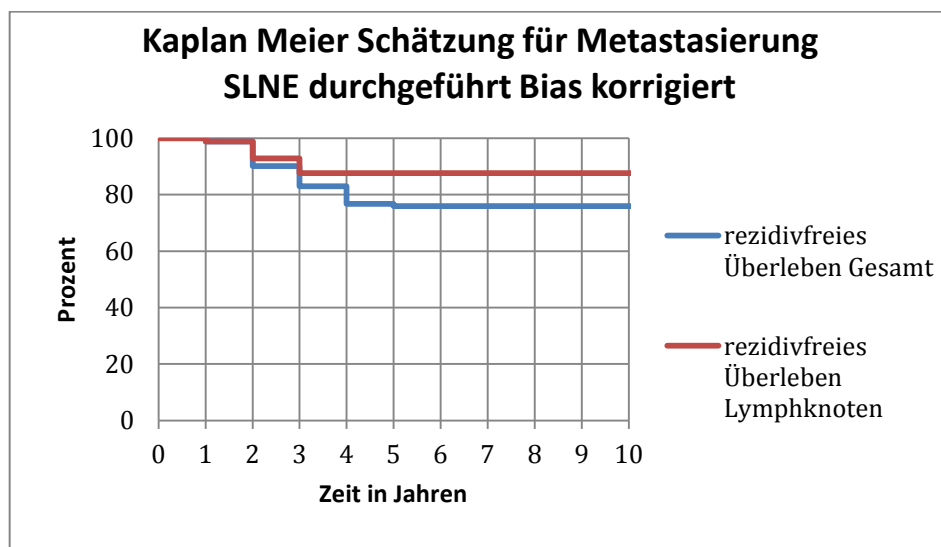


Diagramm 4: Kaplan Meier Schätzung für Metastasierung SLNE durchgeführt Bias korrigiert

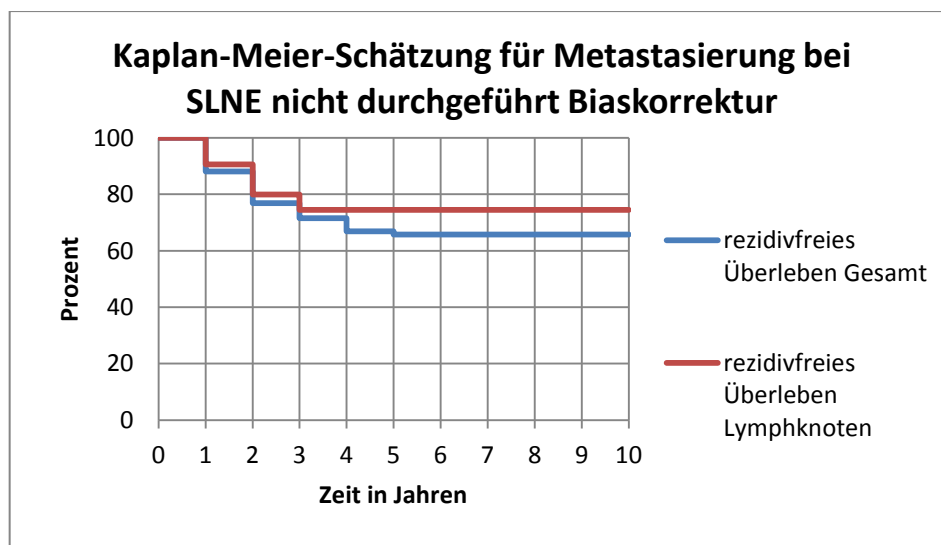


Diagramm 5: Kaplan-Meier-Schätzung für Metastasierung bei SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur

Die Tabelle zeigt rezidivfreies Überleben Gesamt und Lymphknotenmetastasen-freies Überleben im Speziellen nach 5 und 10 Jahren, sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle in den einzelnen Gruppen.

		SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
5 Jahre	rezidivfreies Überleben Gesamt	78,03 % (72,31%...83,75%)	61,73 % (54,27%...69,19%)	87,89 % (82,99%...92,79%)	65,74 % (57,14%...74,34%)
	rezidivfreies Überleben Lymphknoten	82,05 % (76,74%...87,36%)	74,87 % (68,21%...81,53%)	87,89 % (82,99%...92,79%)	74,43 % (66,53%...82,34%)
10 Jahre	rezidivfreies Überleben Gesamt	78,03 % (72,31%...83,75%)	61,73 % (54,27%...69,19%)	86,35 % (81,19%...91,51%)	65,74 % (57,14%...74,34%)
	rezidivfreies Überleben Lymphknoten	82,05 % (76,74%...87,36%)	74,87 % (68,21%...81,53%)	87,89 % (82,99%...92,79%)	74,43 % (66,53%...82,34%)

Tabelle 46: 5-, 10-Jahres-rezidivfreies Überleben Gesamt und Lymphknotenmetastasen, Vergleich der Gruppen SLNE durchgeführt, nicht durchgeführt, Gesamt und Bias korrigiert

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
78,03 %	61,73 %
[6,90 %...25,70 %] → signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
87,89 %	65,74 %
[12,25 %...32,05 %] → signifikant	

Tabelle 47: 5-Jahre rezidivfreies Überleben Gesamt

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
82,05 %	74,87 %
[-1,33 %...15,69 %] → nicht signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
87,89 %	74,43 %
[4,16 %...22,76 %] → nicht signifikant	

Tabelle 48: 5-Jahre rezidivfreies Überleben Lymphknoten

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
78,03 %	61,73 %
[6,90 %...25,74 %] → signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
86,35 %	65,74 %
[10,58 %...30,64 %] → signifikant	

Tabelle 49: 10-Jahre rezidivfreies Überleben Gesamt

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
82,05 %	74,87 %
[-1,33 %...15,69 %] → nicht signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
87,89 %	74,43 %
[4,15 %...22,76 %] → signifikant	

Tabelle 50: 10- Jahre rezidivfreies Überleben Lymphknoten

Ein signifikanter Vorteil in der Gruppe „SLNE durchgeführt“ gegenüber den Gruppen „SLNE nicht durchgeführt“ Gesamt und Bias korrigiert zeigt sich im Vergleich des rezidivfreien Überlebens Gesamt nach 5 Jahren und 10 Jahren. Der Vergleich der Gruppe „SLNE durchgeführt“ mit der Gruppe „SLNE nicht durchgeführt“ Gesamt und Bias korrigiert zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lymphknotenmetastasierung nach 5-Jahren. Im Vergleich des rezidivfreien Überlebens nach 10-Jahren zeigen sich bei der „Gruppe SLNE durchgeführt Bias korrigiert“ signifikant bessere Ergebnisse.

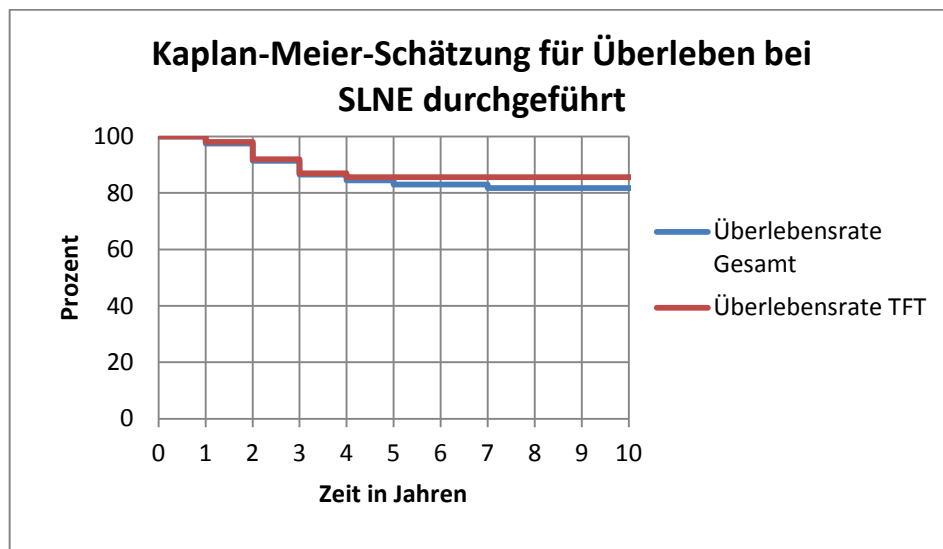


Diagramm 6: Kaplan-Meier-Schätzung für Überleben bei SLNE durchgeführt

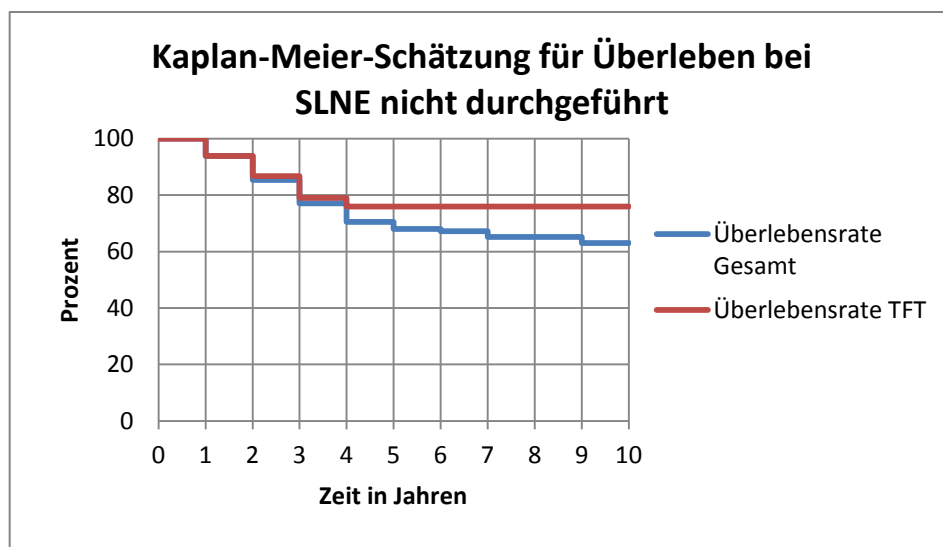


Diagramm 7: Kaplan-Meier-Schätzung für Überleben bei SLNE nicht durchgeführt

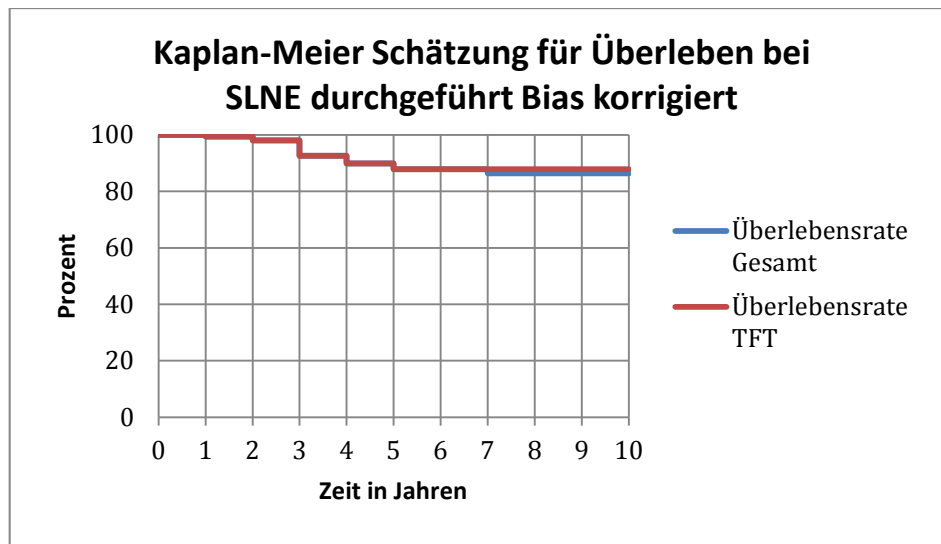


Diagramm 8: Kaplan-Meier Schätzung für Überleben bei SLNE durchgeführt Bias korrigiert

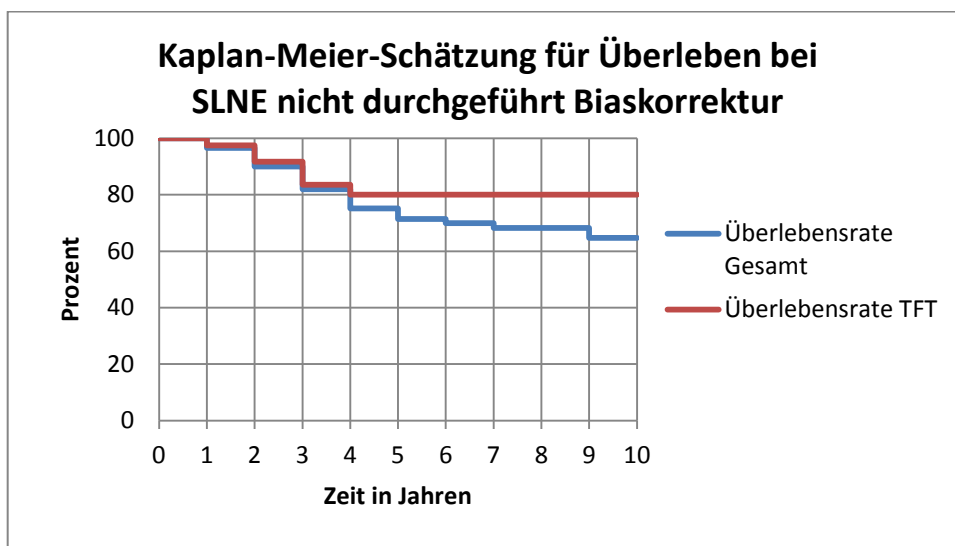


Diagramm 9: Kaplan-Meier-Schätzung für Überleben bei SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur

Die Tabelle zeigt die 5-Jahres- und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten und die zugehörigen Konfidenzintervalle in den einzelnen Gruppen. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten werden jeweils für die Gesamtsterblichkeit, sowie für die tumorbezogenen Sterblichkeit (TFT) angegeben.

		SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt	SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
5 Jahre	Gesamt	82,92 % (77,72%...88,12%)	68,05 % (60,89%...75,21%)	75,91 % (69,48%...82,34%)	71,43 % (63,24%...79,62%)
	TFT	85,61 % (80,76%...90,46%)	75,97 % (69,41%...82,53%)	87,62 % (82,67%...92,57%)	80,08 % (72,84%...87,32%)
10 Jahre	Gesamt	81,73 % (76,49%...87,07%)	63,06 % (55,65%...70,47%)	75,91 % (69,48%...82,34%)	64,48 % (55,81%...73,15%)
	TFT	85,61 % (80,76%...90,46%)	75,97 % (69,41%...82,53%)	87,62 % (82,67%...92,57%)	80,08 % (72,84%...87,32%)

Tabelle 51: 5-, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten Gesamt und Tod in Folge Tumorleiden, Vergleich der Gruppen SLNE durchgeführt, nicht durchgeführt, Gesamt und Bias korrigiert

In den folgenden Tabellen werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Gruppen miteinander verglichen. Schließt das Konfidenzintervall keine Null ein, ist das Ergebnis als signifikant zu werten.

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
82,92 %	68,05 %
[6,02 %...23,72 %] → signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
75,91 %	71,43 %
[-5,93 %...14,89 %] → nicht signifikant	

Tabelle 52: 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtverstorbene

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
85,61 %	75,97 %
[1,48 %...17,80 %] → signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
87,62 %	80,08 %
[-1,23 %...16,31 %] → nicht signifikant	

Tabelle 53: 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Tod in Folge Tumorleiden

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
81,73 %	63,06 %
[9,54 %...27,80 %] → signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
75,91 %	64,48 %
[0,64 %...22,22 %] → signifikant	

Tabelle 54: 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtverstorbene

SLNE durchgeführt	SLNE nicht durchgeführt
85,61 %	75,97 %
[1,48 %...17,80 %] → signifikant	
SLNE durchgeführt Biaskorrektur	SLNE nicht durchgeführt Biaskorrektur
87,62 %	80,08 %
[-1,23 %...16,31 %] → nicht signifikant	

Tabelle 55: 10- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Tod in Folge Tumorleiden

Der Vergleich der Überlebenszeiten zeigt statistische Überlebensvorteile in der Gruppe „SLNE durchgeführt“ im Vergleich der Gesamtgruppen. 5- und 10-Jahres-Überlebensrate sind in der Patientengruppe, in der die SLNE durchgeführt wurde höher als bei fehlender Durchführung der SLNE, sowohl im Bezug auf das gesamt-, als auch auf tumorbezogenes Überleben. Im Vergleich der tumorbezogenen Überlebenszeit der Gruppen „SLNE durchgeführt Bias korrigiert“ vs. „SLNE nicht durchgeführt Bias korrigiert“ konnte nur im Gesamtüberleben nach 10 Jahren ein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

4.2.5 SLNE negativ vs. SLNE positiv

Im folgenden Abschnitt werden die Hypothesen 9 bis 13 geprüft. Es erfolgt ein Vergleich der Gruppen „SLNE negativ“ und „SLNE positiv“. Unterschiede zwischen beiden Gruppen werden zunächst im Rahmen deskriptiver Statistik dargestellt.

Deskriptive Statistik

	SLNE negativ n=168	SLNE positiv n=33
Auftreten eines Rezidivs	20	20
Auftreten eines Rezidivs in %	11,90	60,61
Satelliten-,Intransitmetastasen	7	6
Satelliten-,Intransitmetastasen in Prozent %	24,14	15,79
Zeit bis zum Auftreten von Satelliten-, Intransitmetastasen in Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	2,00; 0,53	1,66; 0,75
Lymphknotenmetastasierung	15	18
Lymphknotenmetastasierung in %	8,93	54,54
Zeit bis zum Auftreten der Lymphknotenmetastasen in Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	2,33; 0,60	1,77; 0,71
Fernmetastasierung	7	14
Fernmetastasierung in Prozent %	4,17	36,84
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	2,86; 1,00	2,26; 0,80
Tod des Patienten	13	17
Tod des Patienten in Prozent	7,74	51,51
Tod nach x Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	3,15; 1,61	2,29; 0,96
tumorbezogener Tod	8	16
tumorbezogener Tod in %	4,76	48,48
tumorbezogener Tod nach x Jahren im Mittel m; Standardabweichung s	2,55; 0,68	2,19; 0,88

Tabelle 56: SLNE negativ vs. SLNE positiv deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik zeigt ein deutliches Überwiegen von Rezidiven in der Gruppe „SLNE positiv“. Lokalrezidive traten in beiden Gruppen nicht auf. Satelliten- und Intran- sit-Metastasen traten in der Gruppe „SLNE negativ“ häufiger, in der Gruppe „SLNE po- sitiv“ aber früher auf. Bei den Lymphknotenmetastasen ist wiederum eine deutlich größere Anzahl in der Gruppe SLNE positiv zu erkennen. Weiterhin kommt es in der Gruppe „SLNE positiv“ früher zu einer weiteren lymphogenen Metastasierung. Auch Fernmetastasen treten in der Sentinel positiven Gruppe häufiger und früher auf. Pati- enten in der Gruppe mit positivem Sentinel-Lymphknotenbefund sterben häufiger und früher. Sowohl das Gesamtversterben, wie auch der tumorbezogene Tod überwiegen in der Gruppe „SLNE positiv“.

Chi-Quadrat-Test

Mit Hilfe des Chi Quadrat Tests werden Häufigkeiten in den Gruppen „SLNE positiv“ und „SLNE negativ“ vergleichend untersucht. Verglichen werden das Auftreten von Rezidiven insgesamt, sowie das Auftreten von weiteren Lymphknotenmetastasen. Weiterhin werden die Häufigkeit des Todes und des tumorbezogenen Todes in den Gruppen verglichen.

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
Rezidiv ja	20	20	40
Rezidiv nein	144	13	157
Summe	164	33	197

Tabelle 57: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs SLNE negativ vs. SLNE positiv

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
Rezidiv ja	33,3	6,7	40
Rezidiv nein	130,7	26,3	157
Summe	164	33	197

Tabelle 58: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten SLNE negativ vs. SLNE positiv

	SLNE negativ	SLNE positiv
Rezidiv ja	5,31	26,39
Rezidiv nein	1,35	6,72

Tabelle 59: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeiten eines Rezidivs SLNE negativ vs. SLNE positiv

Im Vergleich der Gruppen SLNE negativ vs. SLNE positiv im Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs ergibt sich bei einem Freiheitsgrad= 1 ein Chi-Quadratwert= 39,788. Der p-Wert ist $p < 0,001$. Somit ist das Ergebnis als hoch **signifikant** einzuschätzen.

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
LK-Metastasen ja	15	18	33
LK-Metastasen nein	153	15	168
Summe	168	33	201

Tabelle 60: 4-Felder-Tafeln: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten-Rezidivs SLNE negativ vs. SLNE positiv

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
LK-Met. ja	27,6	5,4	33
LK-Met. nein	140,4	27,6	168
Summe	168	33	201

Tabelle 61: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten- Rezidivs SLNE negativ vs. SLNE positiv

	SLNE negativ	SLNE positiv
LK-Met. ja	5,73	29,21
LK-Met. nein	1,12	5,73

Tabelle 62: Bestandteile von Chi-Quadrat Vergleich der Häufigkeiten eines Lymphknoten- Rezidivs SLNE negativ vs. SLNE positiv

Ein Wert von Chi-Quadratwert= 41,826 wurde bei einem Freiheitsgrad= 1 berechnet.

Es ergibt sich ein p-Wert von $p < 0,001$. Das Ergebnis ist somit hoch **signifikant**.

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
Tod ja	13	17	30
Tod nein	151	16	167
Summe	164	33	197

Tabelle 63: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeiten des Todes SLNE negativ vs. SLNE negativ

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
Tod ja	25	5	30
Tod nein	139	28	167
Summe	164	33	197

Tabelle 64: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten des Todes SLNE negativ vs. SLNE negativ

	SLNE negativ	SLNE positiv
Tod ja	5,74	28,53
Tod nein	1,03	5,12

Tabelle 65: Bestandteile von Chi-Quadrat: Vergleich der Häufigkeiten des Todes SLNE negativ vs. SLNE negativ

Im Vergleich der Gruppen SLNE negativ und SLNE positiv im Bezug auf den Tod der Patienten ergibt sich bei einem Freiheitsgrad= 1 ein Chi-Quadratwert= 40,432. Das Ergebnis ist mit einem $p < 0,001$ statistisch hoch **signifikant**.

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
tumorbezogener Tod ja	8	16	24
tumorbezogener Tod nein	156	17	173
Summe	164	33	197

Tabelle 66: 4-Felder-Tafel: Vergleich der Häufigkeiten tumorbezogener Tod SLNE negativ vs. SLNE positiv

	SLNE negativ	SLNE positiv	Summe
tumorbezogener Tod ja	20	4	24
tumorbezogener Tod nein	144	29	173
Summe	164	33	197

Tabelle 67: Erwartete Häufigkeiten: Vergleich der Häufigkeiten tumorbezogener Tod SLNE negativ vs. SLNE positiv

In dieser Konstellation war eine Berechnung mit dem Chi-Quadratstest nicht möglich, da die erwarteten Häufigkeit in einem Fall kleiner $n < 5$, bzw. die Fälle $n < 30$ sind. Stattdessen wurde der exakte Test nach Fischer verwendet. Es ergibt sich ein **p-Wert** von $p = 3,069 \cdot 10^{-9} < 0,05$. Das Ergebnis ist als **signifikant** einzuschätzen.

Die Berechnung der Chi-Quadratwerte zeigt folgende Ergebnisse: In der Gruppe „SLNE negativ“ treten die Ereignisse: Rezidiv, weitere Lymphknotenmetastasen, Tod und tumorbezogener Tod signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe „SLNE positiv“. Wie erwartet zeigt die lymphknotennegative Gruppe somit eine deutlich bessere Prognose als die Vergleichsgruppe.

Survival Analysis

Unterschiede in der Zeit des rezidivfreien Überlebens, sowie in der Überlebenszeit werden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung dargestellt. Die Gruppen „SLNE negativ“ vs. „SLNE positiv“ werden jeweils nach 5- und 10-Jahren verglichen. Im Vergleich des rezidivfreien Überlebens wird als Untergruppe das Auftreten von Lymphknotenmetastasen untersucht, in der Gruppe des Überlebenszeitvergleichs werden Gesamtüberleben und tumorbezogenes Überleben in genannten Gruppen verglichen.

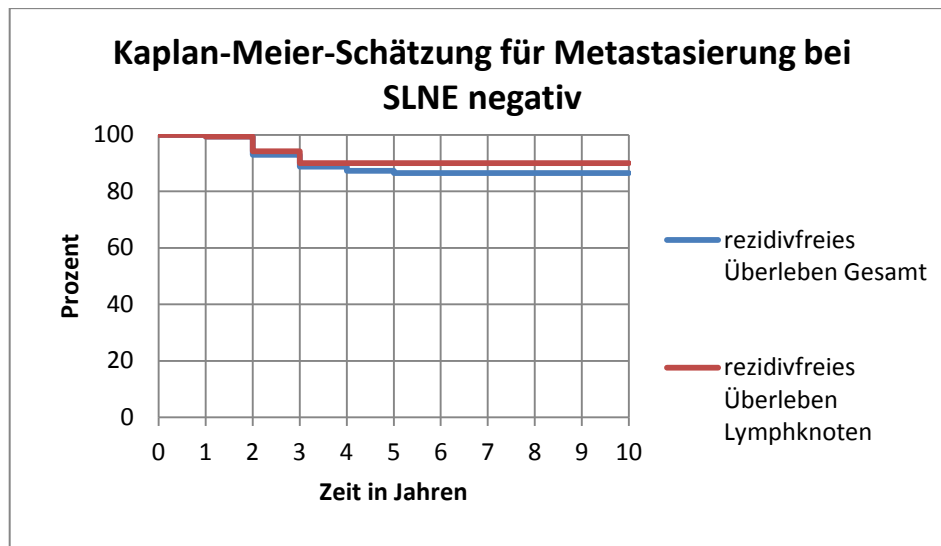


Diagramm 10: Kaplan-Meier-Schätzung für Metastasierung bei SLNE negativ

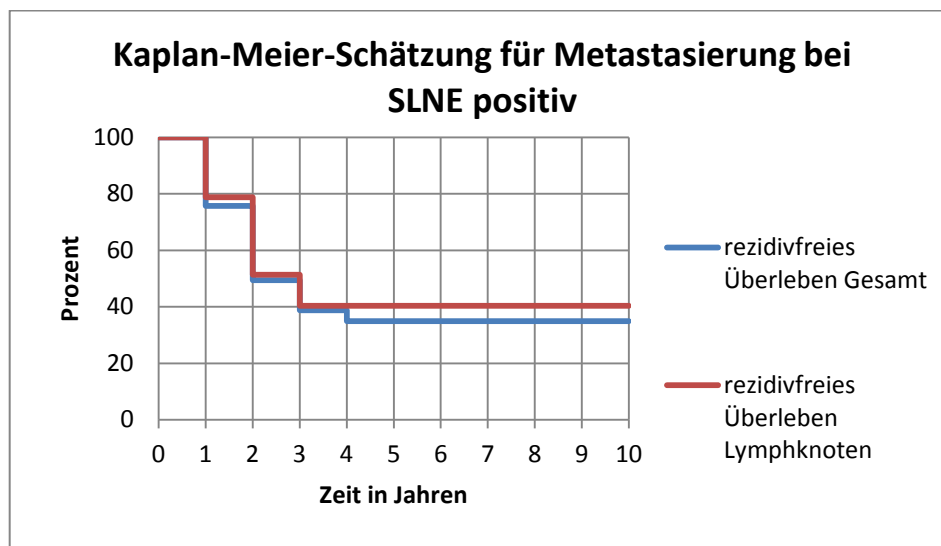


Diagramm 11: Kaplan-Meier-Schätzung für Metastasierung bei SLNE positiv

In den folgenden Tabellen werden rezidivfreies Überleben insgesamt und Lymphknotenmetastasen-freies Überleben im Speziellen in den einzelnen Gruppen verglichen. Schließt das Konfidenzintervall keine Null ein, ist das Ergebnis als signifikant zu werten.

		SLNE negativ	SLNE positiv
5 Jahre	rezidivfreies Überleben Gesamt	86,48 % (81,31%...91,65%)	34,94 % (18,67%...51,21%)
	rezidivfreies Überleben Lymphknoten	90,05 % (85,52%...94,58%)	40,37 % (23,63%...57,11%)
10 Jahre	rezidivfreies Überleben Gesamt	86,48 % (81,31%...91,65%)	34,94 % (18,67%...51,21%)
	rezidivfreies Überleben Lymphknoten	90,05 % (85,52%...94,58%)	40,37 % (23,63%...57,11%)

Tabelle 68: 5- und 10-Jahre rezidivfreies Überleben Gesamt und Lymphknotenmetastasen Vergleich der Gruppen SLNE negativ vs. SLNE positiv

SLNE negativ (Gesamt)	SLNE positiv (Gesamt)
86,48 %	34,94 %
[34,47 %...68,61 %] → signifikant	
SLNE negativ (Lymphknoten)	SLNE positiv (Lymphknoten)
90,05 %	40,37 %
[32,34 %...67,02 %] → signifikant	

Tabelle 69: 5 Jahre rezidivfreies Überleben

SLNE negativ (Gesamt)	SLNE positiv (Gesamt)
86,48 %	34,94 %
34,47 %...68,61 %] → signifikant	
SLNE negativ (Lymphknoten)	SLNE positiv (Lymphknoten)
90,05 %	40,37 %
[32,34 %...67,02 %] → signifikant	

Tabelle 70: 10 Jahre rezidivfreies Überleben

Die Analyse zensierter Ereigniszeiten liefert folgende Ergebnisse: Es zeigt sich eine statistisch signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit insgesamt wie auch Zeit von Primärdiagnose bis zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen in der Gruppe „SLNE negativ“. Sowohl nach 5- als auch nach 10-Jahren ist der Prozentsatz von Patienten, bei denen es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam geringer, als in der Vergleichsgruppe.

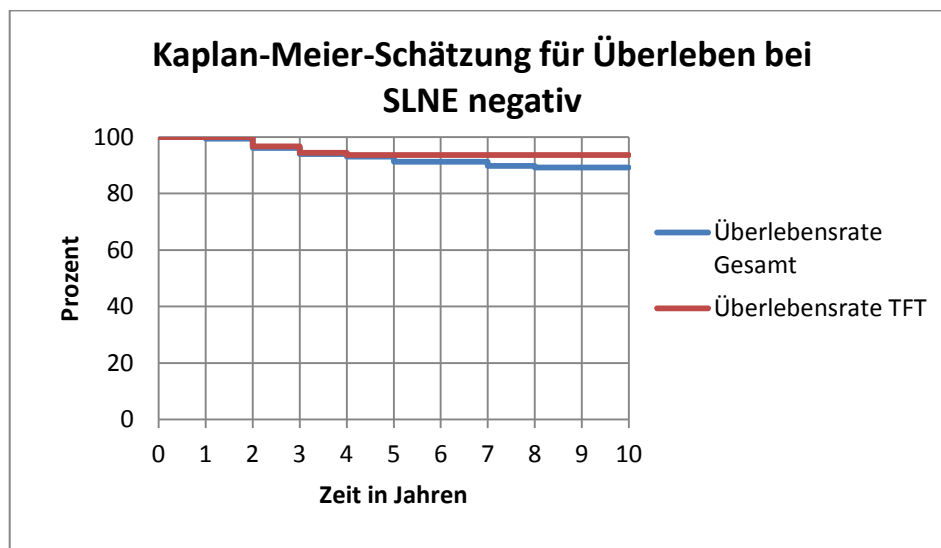


Diagramm 12: Kaplan-Meier-Schätzung für Überleben bei SLNE negativ

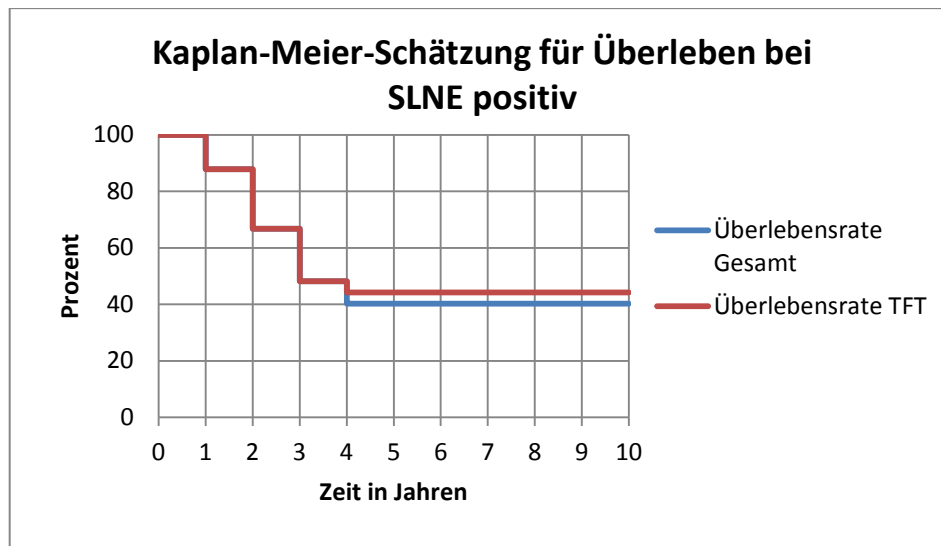


Diagramm 13: Kaplan-Meier-Schätzung für Überleben bei SLNE positiv

		SLNE negativ	SLNE positiv
5 Jahre	Gesamtverstorben	91,23 % (86,95%...95,51%)	40,20 % (23,47%...56,93%)
	TFT	93,67 % (90,00%...97,36%)	44,22 % (39,34%...63,70%)
10 Jahre	Gesamtverstorben	89,21 % (84,52%...93,90%)	40,20 % (36,30%...60,66%)
	TFT	93,67 % (90,00%...97,36%)	44,22 % (27,27%...61,17%)

Tabelle 71: 5- und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit Gesamtverstorbenen und Tod in Folge Tumorerleiden Vergleich der Gruppen „SLNE negativ“ vs. „SLNE positiv“

In den folgenden Tabellen werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Gruppen miteinander verglichen. Schließt das Konfidenzintervall keine Null ein, ist das Ergebnis als signifikant zu werten.

SLNE negativ (Gesamtverstorben)	SLNE positiv (Gesamtverstorben)
91,23 %	40,20 %
[33,76 %...68,30 %] → signifikant	
SLNE negativ (TFT)	SLNE positiv (TFT)
93,67 %	44,22 %
[32,11 %...66,79 %] → signifikant	

Tabelle 72: 5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

SLNE negativ (Gesamtverstorben)	SLNE positiv (Gesamtverstorben)
89,21 %	40,20 %
[31,64 %...66,38 %] → signifikant	
SLNE negativ (TFT)	SLNE positiv (TFT)
93,67 %	44,22 %
[32,11 %...66,79 %] → signifikant	

Tabelle 73: 10 Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit

Der Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil in der Gruppe SLNE negativ in 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Unterschied ist sowohl im Bezug auf das Gesamtüberleben, wie auch auf das tumorbezogene Überleben, signifikant.

4.2.6 Prädiktiver Score für SLN-Positivität

In diesem Abschnitt wird die Hypothese 14 überprüft. Zunächst werden die Gruppen „SLNE positiv“ und „SLNE negativ“ im Rahmen der deskriptiven Statistik verglichen. Parameter, die in der SLN positiven Gruppe häufiger vorkommen, werden identifiziert. Die statistische Signifikanz wird dann anschließend im Rahmen der logistischen Regression geprüft.

Deskriptive Statistik

Subgruppen	SLNB -	SLNB +
Geschlecht männlich	57,14%	60,61%
Geschlecht weiblich	42,86%	39,39%
Alter <25	2,98%	0,00%
Alter -35	6,55%	6,06%
Alter -45	8,93%	9,09%
Alter -55	17,26%	33,33%
Alter -65	28,57%	27,27%
Alter -75	27,98%	18,82%
Alter -85	7,14%	6,06%
Alter >85	0,56%	0,00%
Tumortyp SSM	51,79%	27,27%
Tumortyp NM	27,98%	42,42%
Tumortyp LMN	1,79%	0,00%
Tumortyp ALM	4,79%	9,10%
Tumortyp Sonstige	13,69%	21,21%
Breslow < 1	9,52%	0,00%
Breslow -2	48,21%	18,18%
Breslow -4	30,36%	48,48%
Breslow >4	11,90%	33,33%
Clark 2	7,74%	0,00%
Clark 3	30,95%	9,09%
Clark 4	55,36%	81,82%
Clark 5	5,36%	6,06%
Clark unbekannt	0,59%	3,03%
Ulzeration vorhanden	29,76%	69,69%

Ulzeration nicht vorhanden	63,10%	27,27%
Ulzeration keine Angaben	7,14%	3,30%
Regression vorhanden	28,57%	24,24%
Regression nicht vorhanden	59,52%	60,61%
Regression keine Angaben	11,90%	15,15%
Satelliten-Metastasen bei Primärdiagnose vorhanden	0,60%	3,03%
Satelliten-Metastasen bei Primärdiagnose nicht vorhanden	99,40%	96,97%
Lokalisation Hals	1,79%	3,03%
Lokalisation obere Extremität	16,07%	12,12%
Lokalisation Brust/ Bauch	14,28%	12,12%
Lokalisation Rücken/Gesäß	30,36%	30,30%
Lokalisation untere Extremität	37,50%	42,42%
Abstromgebiet 1	80,36%	75,76%
Abstromgebiet 2	18,45%	71,21%
Abstromgebiet 3	1,19%	3,03%

Tabelle 74: Vergleich unterschiedlicher Parameter zwischen den Gruppen „SLNE negativ“ und „SLNE positiv“

Der Vergleich der beiden Gruppen in obenstehender Tabelle zeigt folgende Ergebnisse. Die Verteilung hinsichtlich des Geschlechts ist in beiden Gruppen ähnlich. In beiden Gruppen überwiegt das männliche Geschlecht mit 57,14 % in der Gruppe „SLNE negativ“ und 60,61 % in der SLN-positiven Gruppe. Im Vergleich der Altersgruppen zeigt sich eine geringere Varianzbreite in der Gruppe „SLNE positiv“. Sowohl die Gruppe der Patienten < 25 Jahre als auch die Patientengruppe > 85 Jahre enthält null Patienten. Ansonsten ist das Alter der Patienten in der SLN-positiven Gruppe eher jünger als in der Vergleichsgruppe. Den höchsten Prozentwert im SLN-positiven Patientenkollektiv erreicht die Subgruppe bis 55 Jahre mit 33,33 %, gefolgt von der Gruppe bis 65 Jahre mit 27,27 %. In der SLN-negativen Gruppe hingegen ist der Großteil der Patienten in der Altersgruppe bis 65 zu finden, dicht gefolgt von Patienten bis zum 75. Lebensjahr. Deutliche Unterschiede zeigen sich beim Vergleich der Tumortypen. In der SLN-positiven Gruppe dominiert der Tumortyp NMM mit 42,42 %. In der negativen Vergleichsgruppe sind stattdessen Melanome vom Typ SSM häufiger. Der Vergleich der Tumordicke zeigt ähnliche Ergebnisse. Ein positiver SLN ist scheinbar mit einer großen Eindringtiefe vergesellschaftet. Bei einem Breslow < 1,00 mm wurde kein positiver Sentinel gefunden. Es überwiegen große Eindringtiefen. Zahlenmäßig führend ist die Patientengruppe mit einem Breslow Grad 3, Eindringtiefe bis 4,00 mm mit 48,48 %. Eine weitere große Gruppe stellt die Patientengruppe mit einer Eindringtiefe > 4,00

mm dar. Der Prozentwert ist hier 33,33 %. Im Vergleich überwiegen in der Gruppe „SLNE negativ“ Melanome mit einer Eindringtiefe bis 2,00 mm. Analog stellen sich die Ergebnisse zum Clark-Level dar. Es überwiegt das Clark-Level 4 mit 81,82 % in der Gruppe „SLNE positiv“. Eine Ulzeration des Primärtumors ist in der SLN-positiven Gruppe deutlich häufiger zu finden. Der Prozentwert vorhandener Ulzeration ist 69,69 % in der Gruppe „SLNE positiv“ im Vergleich zu 29,76 % in der Gruppe „SLNE negativ“. Beim Vergleich der Regression lassen sich keine deutlichen Unterschiede ausmachen. In beiden Gruppen überwiegt das Fehlen der Regression. Prozentual tritt eine Regression in der SLN-negativen Gruppe häufiger auf, die Unterschiede sind aber gering. Satellitenmetastasen sind in beiden Gruppen bei Diagnosestellung sehr selten. Sie treten in der SLN-positiven Gruppe mit 3,03 % häufiger auf. Die Lokalisation des Primärtumors zeigt in beiden Gruppen eine ähnliche Verteilung. Die untere Extremität ist in beiden Fällen die häufigste Lokalisation. In der Gruppe „SLNE positiv“ tritt eine Lokalisation an der unteren Extremität mit 42,42 % etwas häufiger auf. Deutliche Unterschiede zeigen sich wiederum beim Vergleich der Abstromgebiete. Während in der SLN-negativen Gruppe ein Abstromgebiet mit 80,36 % deutlich überwiegt, sind in der positiven Vergleichsgruppe mehr als ein Abstromgebiet häufiger. Den höchsten Prozentwert zeigt die Subgruppe 2 Abstromgebiete mit 71,21 %.

logistische Regression

Es schließt sich die statistische Prüfung der Risikofaktoren für einen positiven SLN-Befund an. Es sollen Faktoren identifiziert werden, die einen positiven Befund bei der SLNE vorhersagen. Die Statistiksoftware SPSS 19 geht bei der Erstellung eines Scores in verschiedenen Schritten vor. Die Tabellen „Modellzusammenfassung“, „Hosmer-Lemeshow-Test“, „Klassifizierungstabelle“ und „Variablen in der Gleichung“ werden im Folgenden erläutert.

Schritt	2-Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	71,420	0,375	0,643
2	71,472	0,375	0,643
3	71,595	0,375	0,642
4	71,767	0,374	0,641
5	72,290	0,372	0,638
6	73,262	0,369	0,632
7	74,495	0,364	0,624
8	75,951	0,359	0,615
9	77,906	0,352	0,603

10	79,473	0,346	0,593
11	81,200	0,340	0,582
12	82,305	0,335	0,575

Tabelle 75: Modellzusammenfassung

Der Tabelle „Modellzusammenfassung“ können die zu jedem Schritt ermittelten 2-Log-Likelihood und die sich daraus ergebenden Pseudo R^2 -Statistiken entnommen werden. Der R^2 -Wert kann mit Hilfe der Formel nach Cox und Snell, sowie mit der Formel nach Nagelkerke berechnet werden. In beiden Fällen liegt das Ergebnis in einem Intervall von 0 bis 1. Dabei ist der erklärte Varianzanteil umso größer, je größer die R^2 -Statistiken sind. Bei der Berechnung nach Cox und Snell kann das Ergebnis auch bei perfekter Vorhersage durch das Modell nie 1,0 sein, bei Nagelkerkes Maß ist das Maximum= 1,0. Das Modell erklärt nach Cox und Snell einen Anteil von ca. 34 %, nach Nagelkerke einen Anteil von ca. 58 %.

Schritt	Chi-Quadrat	df=Freiheitsgrad	Signifikanz
1	2,908	8	0,940
2	3,419	8	0,905
3	4,766	8	0,782
4	2,519	8	0,961
5	2,632	8	0,955
6	7,379	8	0,496
7	5,149	7	0,642
8	8,179	7	0,317
9	5,127	7	0,644
10	7,241	8	0,511
11	4,495	7	0,721
12	7,321	7	0,396

Tabelle 76: Hosmer-Lemeshow-Test

Der Tabelle „Hosmer-Lemeshow-Test“ kann für jeden Iterationsschritt ein Maß für die Güte der Modellanpassung entnommen werden. Es wird die Nullhypothese getestet, was bedeutet, dass das Modell als den Daten nicht angemessen angepasst gilt, wenn die Signifikanz kleiner 0,05 ist. In keinem Iterationsschritt ergibt sich eine Signifikanz unter 0,05. Daraus schlussfolgern wir, dass das Modell den Daten adäquat angepasst ist. Da es sich beim Hosmer-Lemeshow-Test um einen modifizierten Chi2-Test handelt, müssen die erwarteten Häufigkeiten den Kriterien eines Chi2-Tests entsprechen. Bei zu vielen unterbesetzten oder leeren Zellen kann das Ergebniss des Tests unzuverlässig sein. Aufgrund der in unserer Studie erfolgten Zusammenfassung der Gruppen, konnten in allen Schritten eine Fallzahl > 30, bzw. erwartete Häufigkeiten > 5 und somit statistisch relevante Ergebnisse erreicht werden.

			vorhergesagt		
			Gruppe		Prozentsatz der Richtigen
Schritt 1	beobachtet		0 SLNE -	1 SLNE +	
	Gruppen	0	142	6	95,9
		1	14	14	50,0
	Gesamtpro- zentsatz				88,6
Schritt 2	Gruppen	0	142	6	95,9
		1	14	14	50,0
	Gesamtpro- zentsatz				88,6
Schritt 3	Gruppen	0	143	5	96,6
		1	14	14	50,0
	Gesamtpro- zentsatz				89,2
Schritt 4	Gruppen	0	143	5	96,6
		1	14	14	50,0
	Gesamtpro- zentsatz				89,2
Schritt 5	Gruppen	0	143	5	96,6
		1	14	14	50,0
	Gesamtpro- zentsatz				89,2
Schritt 6	Gruppen	0	143	5	96,6
		1	11	17	60,7
	Gesamtpro- zentsatz				90,9
Schritt 7	Gruppen	0	143	5	96,6
		1	11	17	60,7
	Gesamtpro- zentsatz				90,9
Schritt 8	Gruppen	0	142	6	95,9
		1	10	18	64,3
	Gesamtpro- zentsatz				90,9
Schritt 9	Gruppen	0	145	3	98,0
		1	14	14	50,0
	Gesamtpro- zentsatz				90,3
Schritt 10	Gruppen	0	146	2	98,6
		1	16	12	42,9
	Gesamtpro- zentsatz				89,8
Schritt 11	Gruppen	0	146	2	98,6
		1	16	12	42,9
	Gesamtpro- zentsatz				89,8
Schritt 12	Gruppen	0	146	2	98,6
		1	19	9	32,1
	Gesamtpro- zentsatz				88,1

Tabelle 77: Klassifizierungstabelle

Die Klassifizierungstabelle ist eine Kreuztabellierung der beobachteten und der vorhergesagten Werte der abhängigen Variablen. Im letzten Schritt liegt ein Anteil der Richtigen von ca. 88 % vor. Das Modell hat sich allerdings durch die Hinzunahme der einzelnen Einflussvariablen nicht verbessert. Auffällig ist, dass die Gruppe 0: „SLNE negativ“ mit 98,6 % viel besser klassifiziert werden kann, als die Gruppe 1: „SLNE positiv“ mit nur 32,1 %. Mit einem Gesamtprozentwert von 88,1 % kann das Modell als relativ leistungsfähig eingeschätzt werden.

		Regressionskoeffizient (B)	Standardfehler	Wald	d f.	Sig	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
1	Geschlecht	-,191	,733	,068	1	,795	,826	,196	3,479
	Alter	-,633	,677	,872	1	,350	,531	,141	2,004
	Typ	,065	,284	,052	1	,820	1,067	,612	1,860
	Eindringtiefe	1,170	,582	4,033	1	,045	3,221	1,029	10,086
	Invasionslevel	-1,469	,895	2,697	1	,101	,230	,040	1,329
	Ulzeration	2,562	1,034	6,138	1	,013	12,961	1,708	98,365
	Regression	,414	,844	,240	1	,624	1,512	,289	7,915
	Satellitenmetastasen	17,220	4221,740	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	36,134	5970,438	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-20,319	16852,289	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,688	16852,289	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,106	1,096	8,036	1	,005	,045	,005	,383
	axillär gegenseitig	-1,060	1,005	1,114	1	,291	,346	,048	2,481
	inguinal gleichseitig	,682	,798	,731	1	,392	1,978	,414	9,447
	inguinal gegenseitig	-21,751	17410,625	,000	1	,999	,000	,000	.
	popliteal gleichseitig	-19,318	24044,512	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-32,976	5970,438	,000	1	,996	,000		
2	Geschlecht	-,244	,693	,124	1	,725	,784	,201	3,050
	Alter	-,618	,673	,844	1	,358	,539	,144	2,015
	Eindringtiefe	1,183	,581	4,144	1	,042	3,264	1,045	10,192
	Invasionslevel	-1,397	,834	2,804	1	,094	,247	,048	1,269
	Ulzeration	2,498	,991	6,358	1	,012	12,163	1,744	84,808
	Regression	,384	,835	,212	1	,645	1,469	,286	7,543
	Satellitenmetastasen	17,214	4235,186	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	36,221	5989,454	,000	1	,995	##### ##	,000	.

	cervical gleichseitig	-20,243	16898,316	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,713	16898,316	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,073	1,079	8,106	1	,004	,046	,006	,384
	axillär ge- genseitig	-1,031	,995	1,074	1	,300	,357	,051	2,506
	inguinal gleichseitig	,747	,743	1,011	1	,315	2,111	,492	9,050
	inguinal gegenseitig	-21,774	17395,136	,000	1	,999	,000	,000	.
	popliteal gleichseitig	-19,261	24057,642	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-33,183	5989,455	,000	1	,996	,000		
3	Alter	-,645	,668	,934	1	,334	,524	,142	1,941
	Eindringtiefe	1,157	,574	4,069	1	,044	3,180	1,033	9,787
	Invasionsle- vel	-1,393	,835	2,784	1	,095	,248	,048	1,275
	Ulzeration	2,493	,988	6,360	1	,012	12,094	1,743	83,937
	Regression	,345	,827	,174	1	,676	1,412	,279	7,136
	Satelliten- metastasen	17,167	4229,425	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	36,249	5981,306	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-20,267	16866,597	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,696	16866,597	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,100	1,077	8,276	1	,004	,045	,005	,372
	axillär ge- genseitig	-1,103	,974	1,283	1	,257	,332	,049	2,237
	inguinal gleichseitig	,740	,742	,994	1	,319	2,096	,489	8,974
	inguinal gegenseitig	-21,851	17334,825	,000	1	,999	,000	,000	.
	popliteal gleichseitig	-19,306	24130,480	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-33,470	5981,307	,000	1	,996	,000		
4	Alter	-,595	,655	,825	1	,364	,551	,153	1,992
	Eindringtiefe	1,144	,568	4,062	1	,044	3,140	1,032	9,555
	Invasionsle- vel	-1,361	,837	2,646	1	,104	,256	,050	1,322
	Ulzeration	2,377	,937	6,437	1	,011	10,773	1,717	67,583
	Satelliten- metastasen	17,502	4242,412	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	36,772	5999,675	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-20,407	16741,527	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,639	16741,527	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär	-3,188	1,053	9,160	1	,002	,041	,005	,325

	gleichseitig								
	axillär ge- genseitig	-1,058	,964	1,206	1	,272	,347	,052	2,294
	inguinal gleichseitig	,768	,738	1,084	1	,298	2,155	,508	9,148
	inguinal gegenseitig	-21,692	17468,877	,000	1	,999	,000	,000	.
	popliteal gleichseitig	-19,037	24479,636	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-33,933	5999,676	,000	1	,995	,000		
5	Alter	-,641	,655	,957	1	,328	,527	,146	1,902
	Eindringtiefe	1,169	,572	4,176	1	,041	3,220	1,049	9,885
	Invasionsle- vel	-1,370	,842	2,651	1	,103	,254	,049	1,322
	Ulzeration	2,339	,936	6,243	1	,012	10,366	1,655	64,904
	Satelliten- metastasen	17,512	4254,588	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	36,762	6016,894	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-20,369	16770,195	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,603	16770,195	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,189	1,053	9,168	1	,002	,041	,005	,325
	axillär ge- genseitig	-1,022	,961	1,130	1	,288	,360	,055	2,368
	inguinal gleichseitig	,790	,737	1,150	1	,283	2,204	,520	9,347
	inguinal gegenseitig	-21,679	17442,586	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-33,897	6016,895	,000	1	,996	,000		
6	Eindringtiefe	1,032	,536	3,706	1	,054	2,807	,981	8,026
	Invasionsle- vel	-1,234	,818	2,274	1	,132	,291	,059	1,448
	Ulzeration	2,277	,931	5,984	1	,014	9,750	1,572	60,454
	Satelliten- metastasen	17,912	4318,774	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	37,483	6107,668	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-20,512	16443,871	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,998	16443,871	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,175	1,036	9,397	1	,002	,042	,005	,318
	axillär ge- genseitig	-1,123	,972	1,336	1	,248	,325	,048	2,184
	inguinal gleichseitig	,825	,729	1,279	1	,258	2,281	,546	9,527
	inguinal gegenseitig	-21,538	17610,534	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-35,713	6107,668	,000	1	,995	,000		
7	Eindringtiefe	1,112	,525	4,491	1	,034	3,040	1,087	8,502

	Invasionslevel	-1,283	,820	2,448	1	,118	,277	,056	1,383
	Ulzeration	2,213	,900	6,041	1	,014	9,145	1,566	53,415
	Satellitenmetastasen	17,730	4314,050	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	37,165	6100,988	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-21,078	16061,428	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,895	16061,428	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,686	,936	15,511	1	,000	,025	,004	,157
	axillär ge- genseitig	-1,126	,988	1,301	1	,254	,324	,047	2,246
	inguinal gegenseitig	-21,432	17794,187	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-34,714	6100,988	,000	1	,995	,000		
8	Eindringtiefe	1,128	,514	4,825	1	,028	3,090	1,129	8,457
	Invasionslevel	-1,083	,781	1,920	1	,166	,339	,073	1,566
	Ulzeration	1,987	,850	5,459	1	,019	7,291	1,377	38,595
	Satellitenmetastasen	17,688	4322,834	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	37,011	6113,409	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-20,704	16278,961	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,744	16278,961	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,524	,898	15,404	1	,000	,029	,005	,171
	inguinal gegenseitig	-21,292	17776,317	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-35,518	6113,409	,000	1	,995	,000		
9	Eindringtiefe	,762	,414	3,387	1	,066	2,142	,952	4,822
	Ulzeration	1,631	,766	4,533	1	,033	5,110	1,138	22,939
	Satellitenmetastasen	16,963	4300,948	,000	1	,997	##### ##	,000	.
	Lokalisation	36,945	6082,458	,000	1	,995	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-20,211	16789,591	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,118	16789,591	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,478	,886	15,397	1	,000	,031	,005	,175
	inguinal gegenseitig	-22,051	17024,513	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-38,375	6082,458	,000	1	,995	,000		
10	Eindringtiefe	,826	,411	4,047	1	,044	2,284	1,022	5,108
	Ulzeration	1,636	,761	4,623	1	,032	5,135	1,156	22,812
	Lokalisation	22,605	5062,506	,000	1	,996	##### ##	,000	.

	cervical gleichseitig	-20,192	16825,494	,000	1	,999	,000	,000	.
	cervical gegenseitig	20,126	16825,494	,000	1	,999	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,473	,897	14,989	1	,000	,031	,005	,180
	inguinal gegenseitig	-22,094	16999,736	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-24,190	5062,506	,000	1	,996	,000		
11	Eindringtiefe	,846	,410	4,263	1	,039	2,330	1,044	5,201
	Ulzeration	1,605	,757	4,495	1	,034	4,978	1,129	21,953
	Lokalisation	22,691	5059,280	,000	1	,996	##### ##	,000	.
	cervical gleichseitig	-1,270	1,304	,947	1	,330	,281	,022	3,622
	axillär gleichseitig	-3,569	,888	16,146	1	,000	,028	,005	,161
	inguinal gegenseitig	-22,154	16947,651	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-24,232	5059,280	,000	1	,996	,000		
12	Eindringtiefe	,886	,411	4,649	1	,031	2,425	1,084	5,426
	Ulzeration	1,694	,753	5,061	1	,024	5,441	1,244	23,801
	Lokalisation	22,364	5027,542	,000	1	,996	##### ##	,000	.
	axillär gleichseitig	-3,281	,801	16,798	1	,000	,038	,008	,180
	inguinal gegenseitig	-21,901	17127,027	,000	1	,999	,000	,000	.
	Konstante	-24,415	5027,542	,000	1	,996	,000		

Tabelle 78: Variablen in der Gleichung

Die Tabelle „Variablen in der Gleichung“ gibt zu jedem Schritt die Variablen und Parameter des Modells wieder. Da es sich um die Methode „Rückwärts Schrittweise“ handelt, werden in jedem Schritt Variablen entfernt, die nicht zum Vorhersagewert beitragen. Wichtig für die Interpretation der Ergebnisse ist die angegebene Signifikanz. Bei einer Signifikanz kleiner als 0,05 ist der Parameter als für das Modell nützlich zu werten. In unserer Berechnung erreichen die Parameter Tumordicke, Ulzeration und Lymphabfluss im axillären Stromgebiet signifikante Werte. Die Tumordicke weist einen Signifikanzwert von 0,031, Ulzeration einen Wert von 0,024, Lymphabstom axillär gleichseitig einen Signifikanzwert von 0,00 auf. Die relative Bedeutung metrischer, nicht standardisierter Prädiktoren kann unkompliziert am $\text{Exp}(B)$ abgelesen werden, weshalb üblicherweise nur die $\text{Exp}(B)$ signifikanter Prädiktoren interpretiert werden. Je größer die betragsmäßige Abweichung des $\text{Exp}(B)$ umso stärker ist der Einfluss der jeweiligen Variablen auf den Vorhersagewert des Scores. Der Vorhersagewert unserer als relevant identifizierten Werte ist in absteigender Reihenfolge: Ulzeration, Tumordi-

cke und axillär gleichseiter Lymphabfluss. $\text{Exp}(B) > 1$ zeigen ansteigende Quoten der abhängigen Variablen, während $\text{Exp}(B)$ Werte < 1 für abnehmende Quoten der abhängigen Variablen sprechen. Die $\text{Exp}(B)$ Werte der Parameter Ulzeration und Tumordicke haben einen Zahlenwert größer 1. Das bedeutet, dass das Vorhandensein einer Ulzeration, wie auch eine steigende Tumordicke einen positiven Lymphknotenbefund, wahrscheinlicher machen. Ein Lymphabfluss im gleichseitigen axillären Stromgebiet verringert im Gegensatz das Risiko für einen positiven SLN.

4.2.7 Vergleich der Gruppen Lymphknotendisektion positiv und Lymphknotendisektion negativ

Im letzten Abschnitt werden die Gruppen Lymphknotendisektion positiv und Lymphknotendisektion negativ auf für einen positiven Befund bei der radikalen Lymphknotendisektion prädisponierende Faktoren untersucht.

Subgruppen		Lymphknotendisektion positiv n=6	Lymphknotendisektion negativ n=24
Geschlecht	männlich	33,33 %	70,83 %
	weiblich	66,66 %	29,16 %
Alter	- 35	0 %	8,33 %
	- 45	16,66 %	8,33 %
	- 55	33,33 %	37,50 %
	- 65	33,33 %	29,16 %
	- 75	16,66 %	12,50 %
	- 85	0 %	4,16 %
Tumortyp	SSM	16,66 %	20,83 %
	NMM	50,00 %	45,83 %
	ALM	16,66 %	8,33 %
	sonstige	16,66 %	25,00 %
Breslow	- 2,00 mm	0 %	16,66 %
	- 4,00 mm	16,66 %	58,33 %
	> 4,00 mm	83,33 %	25,00 %
Clarklevel	3	16,66 %	0 %
	4	83,33 %	91,66 %
	5	0 %	8,33 %
Ulzeration	vorhanden	100 %	70,83 %
	nicht vorhanden	0 %	29,16 %
Regression	vorhanden	16,66 %	29,16 %
	nicht vorhanden	83,33 %	58,33 %
	keine Angaben	0 %	12,50 %
Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	vorhanden	16,66 %	0 %
	nicht vorhanden	83,33 %	100 %

Lokalisation Primärtumor	Hals	16,66 %	0 %
	obere Extremität	0 %	12,50 %
	Brust/ Bauch	0 %	12,50 %
	Rücken/ Gesäß	50,00 %	25,00 %
	untere Extremität	33,33 %	50,00 %
Lokalisation Sentinel	cervical gleichseitig	10,00 %	0 %
	cervical gegenseitig	10,00 %	0 %
	axillär gleichseitig	40,00 %	39,29 %
	axillär gegenseitig	0,00 %	7,14 %
	inguinal gleichseitig	30,00 %	53,57 %
	popliteal gleichseitig	10,00 %	0 %
Anzahl der Abstromgebiete	1	50,00 %	83,33 %
	2	33,33 %	16,66 %
	3	16,66 %	0 %
Anzahl positiver SLN	1	83,33 %	83,33 %
	2	16,66 %	16,66 %
Größe der LK-Metastase im Sentinel	immunhistochemisch positiv	0,00 %	8,33 %
	0,2-2,00 mm	66,66 %	87,50 %
	> 2,00 mm	33,33 %	4,16 %
Lokalisation der LK-Metastase	subkapsulär	0,00 %	4,16 %
	zentral	66,66 %	87,50 %
	Kapseldurchbruch	33,33 %	8,33 %

Tabelle 79: Vergleich der Gruppen radikale Lymphknotendisektion positiv und radikale Lymphknotendisektion negativ in Prozent

Es können einige Unterschiede zwischen beiden Gruppen identifiziert werden. Während in der Gruppe mit weiteren positiven Lymphknoten bei der radikalen Lymphknotendisektion das weibliche Geschlecht mit 66,66 % überwiegt, beinhaltet die Vergleichsgruppe mehr Männer (70,83 %). Im Bezug auf das Alter zeigt die Lymphknoten positive Gruppe eine geringere Varianzbreite. Es sind weder Patienten in der Gruppe < 35- noch in der Gruppe > 85 Jahre enthalten, ansonsten ist die Altersverteilung in beiden Gruppen ähnlich. Die Verteilung hinsichtlich des Tumortyps zeigt ebenso keine gravierenden Unterschiede. Unterschiede zeigen sich aber in der Verteilung der Tumordicke. Während in der Gruppe „Lymphknotendisektion positiv“ Tumoren mit einer Eindringtiefe > 4,00 mm überwiegen (83,33 %), ist in der Gruppe „Lymphknotendisektion negativ“ eine Eindringtiefe bis 4,00 mm am häufigsten. Der Vergleich des Clarklevels zeigt wiederum keine ausgeprägten Unterschiede. Das Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors überwiegt in beiden Gruppen, allerdings erreicht die Lymphknoten positive Gruppe einen Prozentwert von 100 %. Die Regression verhält sich nicht analog, das Auftreten von Regressionszeichen ist in der Gruppe „Lymphknotendisektion positiv“ sogar seltener. Satellitenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt

sind in der Lymphknoten positiven Gruppe häufiger als in der negativen Vergleichsgruppe. Der Vergleich der Lokalisation der Primärtumoren zeigt keine großen Unterschiede zwischen beiden Gruppen; in der Gruppe „Lymphknotendisektion positiv“ zeigt sich ein leichtes Überwiegen von Tumoren an Rücken und Gesäß. Parallel dazu sind auch die Lokalisationen der SLN ähnlich. Unterschiede zeigen sich hingegen in der Anzahl der Abstromgebiete. Mehr als ein Drainageweg ist in der Gruppe „Lymphknotendisektion positiv“ deutlich häufiger als in der Vergleichsgruppe. Auch Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen zeigen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Gruppe „Lymphknotendisektion positiv“ zeigt eine Tendenz zu größeren Tumorzellaggregaten im Sentinel, die Tumorzellen zeigen häufiger einen Kapseldurchbruch als in der negativen Vergleichsgruppe. Analog zum prädiktiven Score zur SLN-Positivität scheinen auch beim Auftreten weiterer Lymphknotenmetastasen die Tumordicke und die Ulzeration einen Rolle zu spielen. Beide Faktoren sind auch hier scheinbar negative Prädiktoren. Weiterhin sprechen große Metastasen im Sentinel und ein eventueller Kapseldurchbruch für weitere Lymphknotenmetastasen in der radikalen Lymphknotendisektion. Eine statistische Signifikanz der Prädiktoren wie im vorherigen Abschnitt kann aufgrund der kleinen Patientenzahlen (n=6) nicht ermittelt werden.

5 Diskussion und Schlussfolgerung

5.1 Detektionsrate und falsch negative Ergebnisse

In unserer Studie zeigt sich eine Detektionsrate von 94,36 %. Vergleichbare Studien weisen ähnliche Detektionsraten auf. Frühe Untersuchungen von Morton et al. zeigen eine Detektionsrate von zunächst 82 % im Jahr 1992, eine Studie im Jahr 1993 zeigt eine verbesserte Detektionsrate von 90 % (107,106). Die Arbeitsgruppe von Thompson et al. erreichte eine Detektionsrate von 87 % (166). Aus Untersuchung von Morton et al. basierend auf den Ergebnissen der MSLT-1 Studie (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*) geht eine Detektionsrate von 95 % hervor (101). Die Gruppe um Albertini erzielt hingegen eine Detektionsrate von 96 % (2). Eine multizentrische retrospektive schwedische Analyse, die 422 Patienten einschloss und sich über einen ähnlichen Untersuchungszeitraum erstreckte (1997-2005) zeigt eine Detektionsrate von 97 % (97). Eine amerikanische Metaanalyse von 71 Studien unter Einschluss von 25240 Patienten im Zeitraum von 1990-2009 gibt als beste Detektionsrate 98,1 % an (170). Es existieren auch Studien, die eine Detektionsrate von 100 % angeben, wie zum Beispiel die Studie von Mudun et al. aus dem Jahre 1996 (109). Die verschiedenen Studien sind was die Patientenzahl und den Nachbeobachtungszeitraum betrifft sehr heterogen. Was die Patientenzahl betrifft, ist am ehesten die Untersuchungen von Morton et al. aus dem Jahr 1992 mit unserer Studie vergleichbar. Diese Studie schloss 223 Patienten ein, was mit unserer Patientenzahl von 201 Patienten vergleichbar ist. Hingegen basieren die spätere Studie von Morton et. al, die Studie von Albertini, die Studie von Thompson und besonders die Studie von Mudun et al. auf deutlich geringeren Patientenzahlen. In der Studie von Mudun wurden nur 25 Patienten eingeschlossen, was das Ergebnis von 100 %, wegen der geringen Varianz in kleinen Kollektiven etwas relativiert. Deutlich größere Patientenzahlen zeigen allerdings die Studie von Mattson et al. und die Studie Mortons, die auf der MSLT-1 Studie beruht. Auch der Nachbeobachtungszeitraum zeigt deutliche Unterschiede. Am ehesten vergleichbar ist die schwedische Studie. Auch das Studiendesign zeigt Ähnlichkeiten. Die Daten wurden auch hier retrospektiv aufgearbeitet. Bei der Diskussion der Detektionsrate ist weiterhin die Definition der Detektionsrate zu berücksichtigen. Während in oben genannten Studien,

wie auch in unserer Studie die Detektionsrate als Anzahl von Patienten mit zu mindestens einem entfernten Lymphknoten angegeben ist, existiert parallel auch die Definition der Detektionsrate als Ratio von markierten zu entfernten Lymphknoten. Laut dieser Definition müssten oben genannte Ergebnisse nach unten korrigiert werden. Über die Aussagekraft der beiden Definitionen kann diskutiert werden. Insbesondere bei der kleinen Teilchengröße der in Europa verwendeten radioaktiven Marker, ist die Anfärbung weiterer non-SLN keine Seltenheit. Eine Entfernung dieser Lymphknoten ist nicht wünschenswert, würde aber in die zweite Definition mit einfließen. Allerdings garantiert die Entfernung eines Lymphknotens nicht dafür, dass alle SLN entfernt wurden. Es ist weiterhin unklar, wie viele Lymphknoten als echte Sentinels bezeichnet werden sollen. Es ist aber wahrscheinlich, dass die Anzahl größer ist, als bisher angenommen (93). Eine bessere und einheitliche Definition des Sentinels auf Grundlage der radioaktiven Markierung wäre in diesem Zusammenhang wünschenswert. Ein weiterer Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist der Einsatz der SLNE in verschiedenen Drainagegebieten. Besonders schwierig ist das Auffinden der SLN im Kopf-Hals Gebiet. Tumoren dieser Art wurden in oben genannten Studien entweder gar nicht eingeschlossen oder machten nur einen sehr geringen Anteil von Patienten aus. In Studien mit Hauptaugenmerk auf dem Einsatz der SLNE in diesem Abstromgebiet ist die Detektionsrate mit 70-97 % geringer (74, 159). Auch zwischen der Detektionsrate im inguinalen Gebiet und im axillären Gebiet gibt es Unterschiede. Die Detektionsrate im Bereich der Axille ist deutlich niedriger aufgrund der erschwerten operativen Zugänglichkeit (26, 62). Ähnliche Ergebnisse zeichnen sich in unserer Studie ab. Die Anzahl nicht auffindbarer SLN war in der Achselhöhle deutlich höher als in der Leiste (36).

In unserer Studie ergaben sich falsch negative Lymphknotenbefunden von 8,93 %, wobei falsch negativ das Auftreten von Lymphknotenmetastasen im regionären Abstromgebiet bei initial negativen Sentinel bedeutet (138). Anderen Studien zu diesem Thema zeigen großteils ähnliche Ergebnisse. In der Literatur zeigen sich Ergebnisse zwischen 2,4 % und 18,4 % (170, 138, 25, 4, 158, 108). Bei Patientenzahlen zwischen 151 und 25240, sowie Erscheinungsjahren zwischen 2003 und 2011, handelt es sich bei diesen Studien um repräsentative und aktuelle Ergebnisse, die zum Vergleich herangezogen werden können. Die Abweichungen erklären sich aus Unterschieden in Patientengut und Einschlusskriterien. Auch der Zeitraum der Nachbeobachtungszeit variiert

teils erheblich. Die verschiedenen Studien unterscheiden sich im Bezug auf das Einbeziehen oder aber den Ausschluss von Melanomen mit einer Tumordicke von < 1 mm. Die Studie mit den geringsten falsch negativen Ergebnissen basiert auf der Untersuchung von Patienten mit einem Tumorstadium 1 oder 2. Das generell niedrigere Rezidivrisiko in diesen Gruppen, was bei diesem Tumorstadium zwischen 10 und 20 % angegeben wird, muss bei der Auswertung berücksichtigt werden (4). Auch in der MSLT-1 Studie, die falsch negative Ergebnisse von 3,4 % aufweist, wurden Tumoren $> 3,5$ mm ausgeschlossen, wodurch sich eine bessere Prognose erklärt. In den Studien bei denen alle Tumoren ab einer Eindringtiefe von 1mm einfließen, wie es auch in unserer Studie gehandhabt wurde, zeigen sich mit 5 % und 18,4 % höhere Werte. Bei den Studien, die zum Vergleich herangezogen werden, handelt es sich ausnahmslos um prospektive Studien. Der Nachbeobachtungszeitraum ist 42 bis 61 Monate lang. Ein direkter Vergleich des Nachsorgezeitraums mit unserer Studie gestaltet sich an dieser Stelle kompliziert, da es sich um eine retrospektive Aufarbeitung handelt, in der der Untersuchungszeitraum für die einzelnen Patienten heterogen ist. Während Patienten, die bereits im Jahr 1999 registriert wurden, volle 10 Jahre nachbeobachtet wurden, ist dies bei Patienten, die im Jahr 2009 aufgenommen wurden, nicht möglich. Dieser Fakt, muss beim Vergleich mit den Studien, mit identischem Nachsorgezeitraum berücksichtigt werden. Vor dem Hintergrund der „*sleeper cells*“ und einem somit wünschenswerten Nachsorgezeitraum von 10 Jahren ist eine Korrektur der Ergebnisse zu höheren Werten in den Vergleichsstudien, wie auch in unserer Studie unter Umständen notwendig. Eine weitere Möglichkeit falsch negative Ergebnisse anzugeben, ist die Rate falsch Negativer, die sich aus den falsch Negativen geteilt durch die Summe aus falsch Negativen und tatsächlich Positiven. Die falsch-negative Rate ist in unserer Studie mit 31,25 % relativ hoch. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 zeigt sich eine falsch-negativ Rate zwischen 0 und 34 % mit einem Mittelwert von 12,5 % (170, 35, 132, 159). Eine andere Metaanalyse aus dem Jahr 2010 gibt eine FNR von 6 bis 21 % an. (147). Das Ergebnis unserer Studie muss aber unter Beobachtung der kleinen Gruppengröße interpretiert werden. Der hohe Prozentwert ergibt sich aufgrund der geringen Anzahl richtig positiver in der Studie (33 Patienten). Die falsch-negative Rate könnte in einem größeren Kollektiv erneut überprüft werden.

Studie	falsch Negative	Einschlusskriterien
Szeimies R., Hauschild A.	2,4 %	Primärtumor Stadium ≥ 1
MSLT-1 Studie	3,4 %	mittlere Tumordicke 1,2-3,5 mm
Arens A.	5,0 %	Primärtumor Stadium ≥ 2
amerikanische Metaanalyse (16)	7,5 %	heterogen je nach Studie (insgesamt 71 Studien)
Savoia P. (19)	7,75 %	Primärtumor Stadium ≥ 2
Studie KHDF	8,93 %	Primärtumor Stadium ≥ 2
Testori A. (33)	14,4 %	alle Stadien
Caraco C.	18,4 %	Primärtumor Stadium ≥ 2

Tabelle 80: Vergleich der falsch negativen Ergebnisse in ausgewählten Untersuchungen

Anhand der Ergebnisse lässt sich erkennen, dass die Durchführung der SLNE im Krankenhaus Dresden Friedrichstadt auf hohem Niveau geschieht und im Hinblick auf die diagnostische Leistungsfähigkeit dem internationalen Vergleich standhält. Dabei wird eine ständige Optimierung der Ergebnisse angestrebt. Diese Doktorarbeit versteht sich dabei als Beitrag zur Evaluierung und somit Qualitätssicherung innerhalb der Klinik. Die Nachteile, die für den Patienten durch ein falsch negatives Ergebnis entstehen, können dabei auf zwei Wegen ausgemerzt werden. Zum einen ist eine Evaluation und Eradifikation möglicher Fehlerquellen von Nöten; desweiteren können Risikofaktoren für falsch negative SLN-Befunde identifiziert werden und bei diesen Patienten im Rahmen der Nachsorge die Überwachung intensiviert werden. Die Fehlerminimierung bei Durchführung der SLNE geschieht in folgenden Schritten: zuverlässige Darstellung der Lymphknoten präoperativ durch die Nuklearmedizin, schonende und effektive intraoperative Ortung und Präparation, gewissenhafte Aufarbeitung durch die Histologie.

Technische Schwächen

Bei der Markierung durch die Nuklearmedizin muss auf den Einsatz eines geeigneten Markers geachtet werden, wie im Kapitel Einleitung erläutert. Die Partikelgröße spielt dabei eine wichtige Rolle. Es gilt einen *spillover* d.h. zu schnellen Weitertransport des Markers in den nächsten Lymphknoten und eine somit geringe Markierung des eigentlichen Sentinels und ein falsch negatives Ergebnis zu verhindern. Aus diesem Grund sollte der Marker eine Mindestgröße nicht unterschreiten. Allerdings sind auch zu große Partikel nicht geeignet, weil die Migrationsgeschwindigkeit in diesem Fall zu gering ist und eine adäquate Markierung des Sentinels unterbleibt. Im Krankenhaus Dresden Friedrichstadt wird der Marker Technetium 99m Sulfur-Kolloid/ Nanokoll mit einer

Partikelgröße von durchschnittlich 80 nm verwendet. Diese Partikelgröße ist ideal. Sowohl eine zuverlässige Aufnahme des Tracers aus dem Interstitium in die initialen Lymphgefäße, wie auch eine gute Retention in den Lymphknoten ist gewährleistet. Eine weitere wichtige Aufgabe ist das Einhalten des richtigen Zeitintervalls zwischen präoperativer Markierung und operativer Entfernung. In der Literatur wird meist ein optimales Zeitintervall von 24 Stunden angegeben (173). Allerdings sind die Aussagen sehr widersprüchlich. Es werden Intervalle zwischen 3 und 28 Stunden angegeben (58, 78). Im KHDF ist ein Abstand von 12 Stunden üblich. Es ist zu beachten, dass bei einer Halbwertszeit des Technetiums von 6 Stunden, die Radioaktivität im Lymphknoten bereits auf 15,5 % abgesunken ist. Aus diesem Grund ist ein sicheres Auffinden des SLN nach 12 Stunden wahrscheinlicher, als nach 24 Stunden. Allerdings verdient auch die Entfernung zwischen Primärtumor und Lymphknotenbasin Beachtung. Bei unmittelbarer Nähe kann es zu einer Überstrahlung durch den Primärtumor kommen, als *severe overlap* bezeichnet (147). Eine Durchführung der Operation zu einem späteren Zeitpunkt ist in diesem Zusammenhang wünschenswert, weil durch eine Abnahme der Strahlungsintensität die Detektion erleichtert wird (41). Eine individuellere Anpassung des Zeitintervalls ist vor diesem Hintergrund als Ziel zu definieren. Im Falle der räumlichen Nähe von Primärtumor und SLN ist obengenannter Marker nicht ideal. Studien zeigten, dass der verzögerte Abstrom von der Injektionsstelle die Identifikation des SLN behindern kann (119). Weitere Schwierigkeiten bei der Markierung können durch das Patientenalter und durch gegebenenfalls vorhandene multiple Drainagewege verursacht werden. Das Patientenalter spielt bei der Markierung eine entscheidende Rolle, weil es im Alter zu einer fettigen Degeneration der Lymphknoten kommen kann. 80-90 % des Lymphknotengewebes wird bindegewebig ersetzt, wodurch der Lymphabfluss verringert und die Markierung erschwert wird (139, 33). Multiple Drainagewege sind insofern problematisch, da sich die injizierte Radioaktivität auf die einzelnen Lymphknoten verteilt und sich somit die aufgenommene Dosis pro Lymphknoten reduziert (41). Weitere Schwierigkeiten bei der Markierung können durch Infektion im Wundgebiet entstehen. Bei entzündlicher Veränderung des Lymphknotens ist die Anfärbung teilweise nicht ausreichend. Auch operative Eingriffe am Primärtumor, wie die zeitlich versetzte Entfernung des Melanoms mit einem Sicherheitsabstand > 1 cm oder gar Rekonstruktionen mit *flaps* und *grafts* werden von manchen Studien als Gründe für

das Auftreten von falsch Negativen angegeben (93, 147). Die genannten Beispiele zeigen, dass eine individuelle Anpassung des präoperativen Ablaufs in Bezug auf Menge, Art des Tracers, wie auch Zeitintervall notwendig ist. So wird eine Minimierung der falsch negativen Ergebnisse ermöglicht. Eine Senkung der falsch Negativen auf null ist aber auch bei maximalem technischem Aufwand nicht möglich. Ein weiteres Problem, was im Zusammenhang falsch negativer Ergebnisse angesprochen werden muss, ist die abgeschwächte Markierung der Lymphknoten bei Tumorzellbefall. Durch die Okklusion der zuführenden Lymphgefäße wird die Markierung in diesem Fall abgeschwächt, was bedeutet, dass besonders stark tumorzellinfiltrierte Lymphknoten teilweise nicht markiert werden und es zum Auftreten falsch negativer Befunde kommt. Es zeigt sich eine signifikant geringere Radioaktivität in metastatisch befallenen Lymphknoten im Vergleich zu nicht befallenen Lymphknoten (123). Dieser Fakt ist nicht Untersucher abhängig und kann somit auch schwer optimiert werden, vielmehr stellt er einen Kritikpunkt an der Methode der SLNE an sich dar. Trotzdem muss die Möglichkeit des Auftretens falsch negativer Befunde, insbesondere bei stärkerem metastatischem Befall immer gedanklich berücksichtigt werden. Wichtig ist präoperativ einen starken Lymphknotenbefall möglichst klinisch oder mit Ultraschalldiagnostik auszuschließen. Auch bei der intraoperativen Suche nach dem Sentinel können klassische Probleme auftreten, die zu falsch negativen Ergebnissen führen. Die vom markierten Lymphknoten ausgehende Gammastrahlung passiert auf dem Weg zur Handsonde verschiedenen Gewebsschichten. Dabei kommt es zur Streuung der Strahlung durch Kollision mit den Valenzelektronen der Atome. Dieser Effekt ist als Compton-Effekt bekannt. Der eintretende Energieverlust der Gammastrahlung geht mit einer Ablenkung vom Primärareal einher. Es kommt zum Auftreten von sogenannten *false paths*. Dieser verfälschende Faktor kann nicht vollständig eliminiert werden, eine Minimierung ist aber durch den Gebrauch von Energiefenster und Kollimatoren möglich (139).

Chirurgische Schwächen

Intraoperativ ist für das Auffinden des Sentinels ein hohes Erfahrungslevel notwendig. Insbesondere Lymphknoten im Bereich der Axilla sind operativ teilweise schlecht zugänglich. Die schlechte Zugänglichkeit im axillären Drainagegebiet zeigt sich in unserer Studie auch anhand der geringeren Detektionsrate in dieser. In unserer Studie ware

83,33 % der nicht auffindbaren Lymphknoten in der Achselhöhle lokalisiert. In den enggepackten Lymphknotenpaketen fällt die Differenzierung, bei welchem Lymphknoten es sich um den eigentlichen SLN handelt, teils schwer. Durch die Überlagerung des Signals, ist die Entnahme des falschen Lymphknotens hier wahrscheinlich. Aus diesem Grund sollte, wie im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt Standard, der entnommene Lymphknoten nach Entnahme auf seine Radioaktivität kontrolliert, wie auch der Operationssitus erneut mit der Gamma-Handsonde abgesucht werden. Prinzipiell sollten alle präoperativ stark markierten Lymphknoten in der Operation entfernt werden, soweit es möglich ist. Insbesondere bei multiplen Drainagewegen ist es nicht zulässig, nur einen SLN zu entfernen. Selbst bei gewissenhafter Entfernung des tatsächlichen Sentinels ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung im gleichen Drainagegebiet nicht null. In ca. 3 % kommen Skip-Metastasen vor. Dabei handelt es sich um Metastasen in *non-SLN* bei fehlendem histologischem Nachweis eines metastatischen Befalls des Sentinels. Im Vergleich zum Mamma-Ca mit einer Rate von 15 % sind Skip-Metastasen beim Malignen Melanom aber selten (59). Eine weitere Quelle von Tumorzellen, die letztendlich zu falsch negativen Ergebnissen führen können, stellen die In-Transit-Wege dar. Es muss beachtet werden, dass ein kontinuierlicher Transport von Tumorzellen zwischen dem Primärtumor und dem SLN gegeben ist. Insbesondere bei den langen Transportwegen bei Tumoren an der unteren Extremität ist die Möglichkeit, dass sich Tumorzellen in den Lymphwegen verfangen, vorhanden. Ein Ansatz wäre die Entfernung der In-Transit-Wege. Studien zeigen dazu bisher aber noch keinen gesicherten Überlebensvorteil (42).

Histologische Schwächen

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der diagnostischen Kette ist die histologische Aufarbeitung. Wie in der Einleitung beschrieben, wird neben der HE-Färbung mindestens eine immunhistochemische Markierung basierend auf der Leitlinie gefordert. Während die bloße konventionelle HE-Färbung nur eine Detektion von 10^4 - 10^5 Zellen ermöglicht, erlaubt die immunhistochemische Anfärbung eine Detektion von 10^5 - 10^6 Zellen. Die Differenzierung zwischen Melanomzellen und anderen benignen Zellen wird durch die zusätzliche Färbung außerdem erleichtert (93). Als mögliche Marker stehen S-100, HMB-45 und Melan-A zur Verfügung. Bei der Interpretation unserer Ergebnisse, ist zu

beachten, dass nicht in allen Erhebungsjahren der Einsatz der Immunhistochemie zur Standarddiagnostik gehörte. Auch heute gibt es noch keine allgemein gültigen Regeln zur Markierung des SLN. Allerdings befindet sich die Markierung der SLN im KHDF mit S-100 und PAN-Melan auf einem hohen Niveau. Bei PAN-Melan handelt es sich um eine Kombination aus Melan-A, HMB-45 und Anti-Tyrosinase. Der kombinierte Einsatz der monoklonalen Antikörper führt zu einer hohen diagnostischen Aussagekraft in einem einzigen Färbeprozess. Eine statistisch sinnvolle Auswertung, ob sich ein Trend hin zu weniger falsch negativen Ergebnissen nach Einführung der immunhistochemischen Markierung als Standardmethode im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt abzeichnet, ist auf Grund des nicht einheitlichen Nachbeobachtungszeitraums nicht möglich. Nach Abschluss eines Nachbeobachtungszeitraums von z.B. 5- oder 10 Jahren wäre eine vergleichende Untersuchung möglich und könnte in einer folgenden Studie dargestellt werden. Die Entwicklung eines Standardprotokolls zur histologischen Aufarbeitung wäre wünschenswert, um die Vergleichbarkeit zu erhöhen und eventuell die Rate falsch- negativer weiter zu senken. Der Einsatz der Tyrosinase PCR ist aufgrund der auftretenden falsch positiven Ergebnisse kontrovers zu werten und erfordert eine weitere Überprüfung. Eine weitere Verbesserung der Signifikanz durch den Einsatz der RT-PCR ist wünschenswert und umsetzbar. Studien zeigen mehr als eine Verdopplung im Erkennen von metastatisch befallenen Lymphknoten beim Einsatz der RT-PCR. Während beim Einsatz immunhistochemischer Marker nur in 22,32 % der Fälle Lymphknotenmetastasen detektiert wurden, zeigt die Markierung mit der Tyrosinase-PCR eine Rate von 48,93 % (178). Allerdings ist die Spezifität der Methode gering, da keine Unterscheidung zwischen avitalen und vitalen Zellen getroffen werden können. Da das Maligne Melanom aber einen hohen Zellumsatz aufweist, kommt es häufig zum Auftreten sogenannter *ghost cells*, phagozytiertem Material, was in die Lymphknoten transportiert wird weiterhin sorgen auch nicht neoplastische, aber Tyrosinase exprimierende Zellen zum Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen. Generell muss bei der Aufarbeitung der Lymphknoten eine Balance zwischen diagnostischem Nutzen und Bezahlbarkeit eingehalten werden. Außerdem sollte eine Überdiagnose der Patienten und eine damit verbundene radikale Lymphknotendissektion aufgrund positiver Resultate der RT-PCR vermieden werden. Aus genannten Gründen wird die Tyrosinase PCR im KHDF nicht eingesetzt.

Risikofaktoren falsch-negativ

Neben der gewissenhaften Durchführung der Einzelschritte bei der SLNE ist auch die Definition eines Risikoprofils für falsch negative Ergebnisse wünschenswert. In Studien zeigten sich folgende Risikofaktoren: Tumordicke des Primärtumors > 4 mm, Ulzeration des Primärtumors, Tumortyp noduläres Malignes Melanom, Clarklevel 4 oder 5, ältere Patienten (> 60 Jahre), Primärtumor der Kopf-Hals-Region, unterschiedliche Befunde bei Lymphszintigraphie und SLNE (186, 147). Eine Überprüfung dieser Risikofaktoren im KHDF ist in Zukunft möglich und könnte zu einer optimierten Überwachung solcher Patienten führen.

5.2 Rezidiv oder Tod bei Primärtumoren mit einer Eindringtiefe ≤ 1 mm

In unserer Studie kommt es in 2,51 % der Fälle zum Fortschreiten der Tumorerkrankungen. Am häufigsten manifestierten sich Metastasen in den loko-regionären Lymphknoten. In 1,61 % der Fälle zeigten sich Lymphknotenmetastasen im unmittelbaren Drainagegebiet des Primärtumors. Das Auftreten von Metastasen bei einer Tumordicke ≤ 1 mm bei 2,51 % der Patienten deckt sich weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Studien. In der Literatur wird meist eine Rate nodaler Rezidive von 2,9 -11,0 % angegeben (185, 89, 70, 86, 105, 83, 119, 177, 40). Teilweise zeigen Studien auch keinerlei Auftreten von Rezidiven in der Subgruppe „Eindringtiefe ≤ 1 mm“ wie z.B. die schwedische Metaanalyse zur SLNE unter Einschluss der Jahre 1997-2005 (97). Allerdings wurden in dieser Studie nur 10 Patienten mit einer Eindringtiefe ≤ 1 mm dokumentiert, so dass die Ergebnisse mit Zurückhaltung zu interpretieren sind. Eine eventuelle Korrektur unserer Ergebnisse zu höheren Ergebnissen ist denkbar. Die Nachsorge bei Tumoren mit einem Breslow ≤ 1 mm erfolgte laut Leitlinie beim niedergelassenen Kollegen. Aus diesem Grund ist die Verfolgung des Werdegangs einzelner Patienten nicht in jedem Fall gegeben. Bei Behandlung in einem anderen Klinikum oder Umzug des Patienten ist der Verlust aus der statistischen Erfassung denkbar. Aus den optimistisch stimmenden Ergebnissen bei einer Tumordicke ≤ 1 mm leitet sich im Allgemeinen die Schlussfolgerung ab, dass die SLNE bei diesen Tumoren nicht notwendig ist (97, 130). Einige Studien stehen im Widerspruch zu diesen Ergebnissen. Diese Studien fordern die SLNE bereits bei einer Eindringtiefe $\geq 0,75$ mm (119). Auch in unserer Studie zeigte sich, dass alle betroffenen Patienten zumindestens eine Eindringtiefe von

$\geq 0,75$ mm aufwiesen. Weitere Risikofaktoren, die genannt werden, sind erhöhte Mitoserate und Alter < 50 Jahre (146, 40). Zur Frage, ob eher weibliches- oder männliches Geschlecht für ein Rezidiv bei dünnen Tumoren prädisponieren, gibt es widersprüchliche Aussagen (119, 40). Auch zur Regression als ungünstigen prognostischen Faktor gibt es gegensätzliche Meinungen (93). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009, die insgesamt 3651 Patienten einschloss, zeigten sich sogar keinerlei statistisch relevante Prädiktoren der SLN-Positivität bei dünnen Melanomen (177). In unserer Studie ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen. Auch im Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors, wie auch Regression, zeigt sich keine Tendenz. Bei der Altersverteilung lässt sich ein Überwiegen von Patienten mittleren Alters erahnen, die meisten Patienten sind zwischen 46 und 65 Jahren alt. Aufgrund der geringen Gruppenstärke lassen sich daraus aber keine statistisch relevanten Rückschlüsse ableiten. Das Festhalten am momentanen Vorgehen; SLNE bei Melanomen mit einer Eindringtiefe > 1 mm, erscheint auf der Grundlage unserer Ergebnisse gerechtfertigt, da das Risiko einer Metastasierung in dieser Gruppe ausgesprochen gering ist und die anfallenden Kosten und vor allem Patienten Morbidität nicht rechtfertigt. Eine Nachsorge ist aber auch bei diesen Patienten bedeutend, da das Risiko einer Metastasierung im Verlauf nicht null ist. Ob eine SLNE bei einer Eindringtiefe $\geq 0,75$ mm notwendig ist, müsste in weiterführenden Studien mit einem größeren Patientenkollektiv geprüft werden. Beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren, insbesondere Ulzeration, nach neueren Erkenntnissen aber auch Mitoserate > 1 , sollte sich die SLNE anschließen (146, 185). Studien zeigen, dass die Entwicklung eines prädiktiven Scores die Risikostratifizierung verbessern kann (40).

5.3 Einschlusskriterien für die SLNE im KHDF

Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs

Fraglich ist der Einsatz der SLNE bei Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich. Die Studienlage ist dazu widersprüchlich. Auf der einen Seite ist die Durchführung der SLNE bei Melanomen in dieser Region schwieriger. Die Detektionsrate ist im Kopf-Hals-Bereich mit 70-97 % niedriger als bei anderen Lokalisationen des Primärtumors, die Rate falsch negativer Ergebnisse ist mit 30 % vergleichsweise hoch (74, 35, 135, 159). Schwierigkeiten entstehen durch die atypischen Drainagewege der Kopf-Hals-Region, wie auch

durch die Drainage in Lymphknoten der Glandula parotis (93, 159). Die operative Entfernung in diesem Bereich gestaltet sich unter Umständen schwierig, da wichtige Strukturen wie der N. Facialis verletzt werden können (93). Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit einer frühen hämatogenen Aussaat bei Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs größer und die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu anderen Lokalisationen geringer (110, 76). Häufig treten Melanome des Kopf-Hals-Bereiches bei älteren Menschen auf. Dadurch steigen zum einen die operativen Risiken, zum anderen werden konkurrierende Todesursachen wahrscheinlicher. Eine Studie aus dem Jahr 2011 zeigt, dass auch bei Ausbleiben der SLNE die meisten Todesfälle nicht durch ein Fortschreiten der Tumorerkrankung verursacht wurden (27). Andererseits stellt sich die Frage, ob eine effektivere Methode als die SLNE bei Melanomen dieser Lokalisation zur Verfügung steht. Diese Frage muss verneint werden. Bei einer Sensitivität von 68 % stellt die SLNE das sicherste diagnostische Verfahren auch in diesem Falle dar (159). Insbesondere die unerwarteten Abstromrichtungen z.B. in die Gl. Parotis, buccale- oder retroaurikuläre Region, die in einem Drittel der Melanome dieser Lokalisation vorkommen, machen den Einsatz der SLNE wünschenswert. Auch die Detektion bilateraler Drainagewege, in 10 - 13 % der Fälle vorhanden, ist ein Vorteil bei Einsatz der SLNE (74, 159). Außerdem ist die prognostische Aussagekraft der SLNE bei Kopf-Hals-Tumoren nicht zu vernachlässigen. Der SLN-Status ist der wichtigste Prädiktor für das Auftreten von Rezidiven in dieser Gruppe (76). 42 % der Patienten mit einem positiven SLN erlitten ein Rezidiv im Vergleich zu 17 % bei negativen SLN in einer amerikanischen Multicenter-Studie des Jahres 2006 unter Einschluss von 614 Patienten (76). In einer prospektiven Studie über die Jahre 1996-2007 unter Einschluss von 234 Patienten zeigte sich eine 3-Jahres Überlebensrate von 84 % in der SLN negativen Gruppe und eine Rate von 58 % in der SLN positiven Gruppe (135). Aus diesen Gründen ist der Einsatz nach individueller Abwägung der OP-Risiken in Zukunft wünschenswert. Operative Komplikationen können durch die enge Zusammenarbeit mit den Kollegen der HNO minimiert werden.

Primärtumoren > 4 mm

Auch der Einsatz der SLNE bei Melanomen > 4 mm ist kontrovers zu diskutieren. Bei dieser Tumordicke hat in den meisten Fällen bereits eine hämatogene Aussaat stattgefunden (90). Die Datenlage zum prognostischen Wert der SLNE bei Melanomen mit einer Tumordicke > 4 mm ist widersprüchlich. Einige Studien zeigen eine verbesserte prognostische Aussagekraft durch die SLNE (89). Die Untersuchung der Gesamttodesrate in einer monozentrischen Studie aus dem Jahr 2011 ergab mit 13 % in der SLN negativen Gruppe und 50 % in der SLN positiven Gruppe signifikante Unterschiede (34). Eine weitere Studie (Metaanalyse über 9 Studien) zeigt signifikante Unterschiede im Bezug auf Gesamt- (*overall survival* OS) und rezidivfreies Überleben (*disease free survival* DFS); 71 % in der SLN negativen Gruppe (OS und DFS) vs. 39 % (DFS) bzw. 49 % (OS) in der SLN positiven Gruppe (135). Auch eine weitere monozentrische Studie über 240 Patienten aus dem Jahr 2010 zeigt signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf OS und DFS (55 vs. 43 Monate bzw. 46,5 vs. 31 Monate) (144). In anderen Studien zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil bei negativem SLN im Vergleich zu positivem SLN bei Melanomen mit einer Tumordicke > 4 mm. Eine Metaanalyse über die Jahre 1993-2010 zeigt in der SLN negativen Gruppe eine tumorbezogene Todesrate von 30,1 %, in der SLN positiven Gruppe eine Rate von 32,5 % (125).

Außerdem zeigt sich in unserer Gruppe, wie auch in vergleichbaren Studien ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Tumordicke. Während in der Gruppe der Patienten mit einer Tumordicke zwischen 1,01 und 4,00 mm nur 57,26 % über 65 Jahre alt waren, war dies bei Patienten mit einer Eindringtiefe > 4,00 mm in 73,91 % der Fall. Bei vielen Patienten ging das hohe Alter zum Diagnosezeitpunkt mit zahlreichen, den Allgemeinzustand einschränkenden Vorerkrankungen, einher. Aus diesem Grund wurde der diagnostische Eingriff zu gunsten der Lebensqualität der Patienten unterlassen. Der Einsatz der SLNE wird im KHDF je nach Alter und Allgemeinzustand individuell abgewogen. Die Durchführung der Methode erfolgte bei 31 Patienten mit einem Primärtumor < 4 mm, unterblieb aber bei 46 Patienten.

Ein exaktes Tumorstaging ist auch bei Melanomen > 4 mm von Interesse, da einige Studien einen prognostischen Wert implizieren und eine zielgerichtet adjuvanten The-

rapie ermöglicht wird. Für die Verbesserung der Lebensqualität erscheint die Vermeidung einer regionären Lymphknoten-Metastasierung durch die LND nicht unwichtig. Bei einer niedrigen Komplikationsrate, die im KHDF nur 5,47 % betrug, sollte die Indikation zur SLNE insgesamt großzügig gestellt werden.

Eine Biaskorrektur im Bezug auf Melanome > 4 mm erfolgte um die beiden Kollektive: „SLNE durchgeführt“ vs. „SLNE nicht durchgeführt“ besser vergleichbar zu machen. Allein durch die größere Eindringtiefe kommt es zu einer erheblichen Prognoseverschlechterung. Bei einer Tumordicke > 4 mm sinkt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf ca. 60 % im Vergleich zu 80 % bei Tumoren mit einer Eindringtiefe \leq 4 mm. Durch die Biaskorrektur soll ein eventueller Überlebensvorteil auf den Einsatz der SLNE und nicht auf die primär bessere Prognose bei geringerer Tumordicke zurückgeführt werden. Automatisch erfolgte durch diese Korrektur eine Homogenisierung des Kollektivs im Bezug auf das Patientenalter.

5.4 Therapeutischer Effekt der SLNE

Der therapeutische Effekt der SLNE ist ein häufig diskutiertes Thema der letzten Jahre. Ein Überlebensvorteil hatte sich bis dato nur in retrospektiven Studien gezeigt. Diese zeigten einen Überlebensvorteil bei Durchführung der SLNE von 12 und 22 % (83, 103). Die Diskussionen führten zur Initiierung der Studie *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT-1). Dabei handelt es sich um eine internationale, multizentrische und prospektive Studie, in welche 1347 Patienten eingeschlossen wurden. Einschlusskriterium für die Patienten war das Vorhandensein eines Malignen Melanoms im lokalen Stadium mit einer mittleren Tumordicke (1,2-3,5 mm). Die Ergebnisse wurden im Jahr 2006 veröffentlicht. Es erfolgt der Vergleich zweier randomisierter Gruppen: In einer Gruppe wurde die SLNE durchgeführt, bei positivem SLN-Befund schloss sich die sofortige radikale Lymphadenektomie an (*immediate completion lymphadenectomy*). In der anderen Gruppe erfolgte eine engmaschige Überwachung und Lymphadenektomie bei klinischer Manifestation von Metastasen (*delayed completion lymphadenectomy*). Auch in dieser Studie konnte keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Bezug auf das Gesamtkollektiv gezeigt werden (*overall survival*). Allerdings zeigten

Patienten, bei denen die SLNE durchgeführt wurde, ein signifikant gesteigertes krankheitsfreies Überleben nach 5-Jahren (*5-year disease-free survival*). Die Überlebensrate war 78,3 % in der Biopsie-Gruppe, 73,1 % der Überwachungs-Gruppe ($p=0,009$). Patienten mit Lymphknoten Metastasen in der SLNE-Gruppe zeigten außerdem einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit klinisch evidenten Lymphknotenmetastasen in der Vergleichsgruppe (72,3 % vs. 52,4 %; $p=0,004$). Außerdem zeigten sich deutliche Unterschiede im Bezug auf das relative Risiko für ein Rezidiv jeglicher Art, insbesondere im Bereich der loko-regionären Lymphknoten. Durch die SLNE wurde das relative Risiko für ein Rezidiv um 26 % gesenkt. Der Vergleich regionärer Lymphknotenmetastasen ergab 3,4 % in der SLN-Gruppe und 15,6 % in der Überwachungsgruppe. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben bei Patienten unter 60 Jahren mit einem nicht ulzerierten Primärtumor der Dicke 1-2 mm. Ein Update aus dem Jahr 2008 zeigte weiterhin eine geringere Rate von Fernmetastasen in der SLN-Gruppe (18,1 vs. 21,2 %) (126, 104, 108, 83). An der zusammengefassten Studie wurde viel Kritik geübt. J.M. Thomas bestreitet den therapeutischen Wert der SLNE. Er erklärt den gezeigten Überlebensvorteil mit einer Rate falsch-positiver SLN in der SLNE-Gruppe. Damit sind verschwindend kleine Melanomzellen im Sentinel gemeint, die laut Thomas keine prognostische Relevanz besitzen und keine Tendenz zur Progression zeigen (139). Diesen Tumorzellen keine prognostische Relevanz zuzuschreiben begründet Thomas folgendermaßen: Studien zeigen, dass Tumorzellaggregate mit einem Durchmesser $< 0,1$ mm und einer Lokalisation im subkapsulären Bereich des Lymphknotens eine vergleichbare Prognose mit SLN-negativen Patienten haben (148). Außerdem zeigt sich die Tendenz, dass die Inzidenz positiver SLN-Befunde mit dem Alter abfällt, während die Inzidenz des Malignen Melanoms, wie auch die Mortalität mit dem Alter zunimmt. In einer 3075 Patienten einschließenden Studie zeigte sich ein positiver SLN-Befund in 23,1 % der Fälle bei Patienten < 30 Jahren. In der Patientengruppe der 61- bis 70-Jährigen zeigten sich hingegen nur in 12 % positive Ergebnisse. Für J.M. Thomas stellt dies ein Indiz für häufige prognostisch-falsche Ergebnisse bei jungen Patienten dar. Wenige Mikrometastasen könnten durch ein kompetentes Immunsystem bei jungen Menschen eliminiert werden. Weiterhin zeigt der Vergleich mit der SLNE beim Mamma-Ca, dass mikroskopisch kleine Tumorzellaggregate nicht zwangsläufig einen ungünstigen Prognosefaktor darstellen und

auch nur ab einer bestimmten Größe (> 2 mm) eine Indikation zur SLNE darstellen. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Behauptung der MSLT-1 Studie durch die SLNE sei eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens aufgetreten. Thomas führt diesen scheinbaren Vorteil auf Fehler im Studiendesign zurück. Der häufigste Manifestationsort eines Rezidivs bei Melanomen mit mittlerer Eindringtiefe (1,2-3,5 mm) sind die regionalen Lymphknoten. In der SLNE-Gruppe wurde die Lymphknotendisektion erkannt und mit einer anschließenden Lymphadenektomie unverzüglich behandelt. Zwangsläufig treten aber Lymphknotenmetastasen in der Vergleichsgruppe häufiger auf. Es handelt sich dabei um einen *lead-time Bias*; die Überlebenszeit wird durch eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts nur scheinbar verlängert (86). Anstelle der Lymphknotenmetastasierung, könnte das Auftreten von Fernmetastasen als wichtigster Endpunkt der Analyse definiert werden, da die Fernmetastasierung der lebenslimitierende Faktor bei Tumorleiden ist. Thomas beklagt, dass die Studie keine Senkung des Fernmetastasierungsrisikos zeigt (86). Ein weiterer Kritikpunkt ist der Vergleich der Morbidität der SLNE, sowie iLND und der dLND. Die einzige kontrollierte, randomisierte Studie, die diesen Vergleich anstellt, ist die MSLT-1 Studie. In dieser Studie konnte kein erhöhtes Komplikationsrisiko in der dLND-Gruppe gezeigt werden (86). Der letzte Kritikpunkt ergibt sich aus dem geringen Anteil von SLN-positiven Patienten. Bei einer SLN-positiv-Rate von 20 % unterziehen sich 80 % der Patienten einer laut Thomas unnötigen Operation (86). Bei einer hohen angegebenen Komplikationsrate von 13,8 % erscheint dies nicht im Verhältnis zum Nutzen des Eingriffs zu stehen (86). Als Gegenentwurf zur SLNE nennt J.M. Thomas die engmaschige Ultraschallkontrolle der regionalen Lymphknotenbassins, in welcher laut Studienlage Tumorzellaggregate ab einer Größe von 3 mm detektiert werden können (163, 9). Einige dieser Kritikpunkte müssen relativiert werden. Thomas gibt eine Rate falsch-Positiver von 3,8 % an (56). Diese ergibt sich aus der Differenz von 19,4 % Lymphknotenmetastasen in der SLNE-Gruppe (16 % SLNE-positiv + 3,4 falsch-negativ) und 15,6 % klinischer Metastasen in der Vergleichsgruppe. Dieser Vergleich ist unangebracht, da Metastasen, die durch die SLNE detektiert wurden, mit Metastasen, die im *follow-up* auftraten, verglichen werden. Es muss aber beachtet werden, dass mit der Länge des *follow-up* auch die Anzahl der Lymphknotenmetastasen zunimmt. Für einen korrekten Vergleich wäre die Anwendung der Kaplan-Meier Methode mit zensierten Daten notwendig gewesen. Die An-

nahme Lymphknotenmetastasen, die nicht mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik erkannt werden können, seien insignifikant, ist kritisch zu beleuchten. Andere Studien zeigen, dass durch den Ultraschall nur Metastasen mit einer Größe > 4-5 mm detektiert werden können (152). Eine Vorhersage, ob das Tumorzellaggregat zu einer Metastase fortschreitet, ist nicht anhand der Größe möglich. Die MSLT-2 Studie zeigte, dass nur bei 4,2 % der Patienten Mikrometastasen präoperativ mit Hilfe des Routine-Ultraschalls entdeckt wurden (108). Niemand weiß welche Mikrometastasen voranschreiten, jede birgt das Risiko des Progress (141). Diesem Umstand trägt auch die neue AJCC-Klassifikation Rechnung, in welcher die Untergrenze für die Definition einer Mikrometastase aufgehoben ist. Zum Vergleich der Morbidität bei iLND vs. dLND existieren widersprüchliche Studienergebnisse. Teilweise zeigt sich eine höhere Rate chronischer Lymphödeme in letztgenannter Gruppe (101, 133). Für eine geringere Rate von Fernmetastasen bei Durchführung der SLNE gibt es mittlerweile Anhaltspunkte (108). Aktuelle Ergebnisse dazu müssen abgewartet werden.

Neuere Studien aus den Jahren 2009 bis 2011 zeigen therapeutische Vorteile bei Durchführung der SLNE. In einer unizentrischen Studie über 673 Patienten aus dem Jahr 2011 werden signifikante Unterschiede in DFS wie auch OS zwischen den Gruppen „SLNE durchgeführt“ und „SLNE nicht durchgeführt“ deutlich. Das tumorbezogene 5-Jahresüberleben wird mit 84,8 % bei Durchführung der SLNE und 80,3 % bei fehlender Durchführung angegeben (137). Eine Metaanalyse über 6 Studien aus dem Jahr 2009 zeigt eine signifikant höhere Sterblichkeit, wenn die SLNE unterbleibt (116).

In unserer Studie zeigen sich Hinweise für einen therapeutischen Effekt der SLNE: **Rezidive** traten bei Durchführung der SLNE **seltener** auf. Die deskriptive Statistik zeigt weniger Rezidive in den Gruppen „SLNE durchgeführt“ (19,90 %) und „SLNE durchgeführt Bias korrigiert“ (10,59 %) als in den Vergleichsgruppen „SLNE nicht durchgeführt gesamt“ (37,42 %) und „SLNE nicht durchgeführt, Bias korrigiert“ (33,33 %). Auch Lymphknotenmetastasen traten mit 16,42 % bzw. 10,59 % in den SLNE-Gruppe seltener auf als in den Vergleichsgruppen (24,54 %, 24,79 %). Im Vergleich der Fernmetastasierung zeigen sich in der deskriptiven Statistik Vorteile durch die SLNE. Fernmetastasen traten prozentual seltener auf (SLNE-Gruppen 10,45 % bzw. 5,88 % vs. Vergleichsgruppen 16,56 % bzw. 15,38 %). Der statistische Vergleich mithilfe des Chi-

Quadrattests zeigt signifikante Unterschiede in der Häufigkeit eines Rezidivs im Vergleich der SLNE-Gruppen mit beiden Vergleichsgruppen. Der Vergleich der Häufigkeit einer Lymphknotenmetastasierung zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Bias korrigierten Gruppen. Außerdem zeigt unserer Studie auch, dass Rezidive bei Durchführung der SLNE **später** auftreten. Die deskriptive Statistik zeigt Unterschiede in der mittleren Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven. Lymphknotenmetastasen traten in den SLNE-Gruppen mit 2,16 bzw. 2,28 Jahren später auf als in den Vergleichsgruppen (1,68- bzw. 1,83 Jahre). Auch Fernmetastasen traten später auf (3,33 bzw. 4,0 Jahre vs. 2,44- bzw. 2,66 Jahre). Die Untersuchung des rezidivfreien Überlebens zeigt einen Vorteil durch die SLNE nach 5- und 10 Jahren (78,03 % bzw. 87,89 % vs. 65,74 % bzw. 61,73 %). Die Untersuchung der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen nach 5- und 10 Jahren, ergibt nur im Vergleich der Häufigkeiten nach 10 Jahren zwischen den Bias korrigierten Gruppen einen signifikanten Unterschied. Der **Tod** des Patienten trat im Beobachtungszeitraum in der SLNE-Gruppe **seltener** auf, sowohl Gesamt als auch tumorbezogen (15,42 % bzw. 9,4 % vs. 31,28 % bzw. 26,50 % Gesamt/ 11,94 % bzw. 8,82 % vs. 22,09 % bzw. 17,09 % tumorbezogen). Die Chi-Quadrattestung ergab sowohl für das Gesamtüberleben wie auch das tumorbezogene Überleben in allen Gruppenvergleichen signifikante Ergebnisse. Patienten bei denen die SLNE durchgeführt wurden, verstarben in unserer Studie **später**. Die deskriptive Statistik zeigt einen Mittelwert von 3,84 bzw. 3,44 Jahren in den SLNE-Gruppen im Vergleich mit 2,98- bzw. 3,32 Jahren für Todesfälle insgesamt. Noch deutlicher sind die Unterschiede im Vergleich tumorbedingter Todesfälle (4,21 bzw. 3,2 Jahre vs. 2,25- bzw. 2,55 Jahre). Die Überlebensanalyse zeigt signifikante Vorteile durch die SLNE bei Vergleich der Gesamtgruppen. 5- und 10-Jahresüberlebensrate sind signifikant höher, sowohl im Bezug auf das Gesamtüberleben als auch auf das tumorbezogene Überleben als in den Vergleichsgruppen (82,92 % vs. 68,05 % / 81,73 % vs. 63,00 % Gesamt/ 85,61 % vs. 75,97). Im Vergleich der Bias korrigierten Gruppen zeigt sich nur im Gesamtüberleben nach 10 Jahren ein signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse müssen aus verschiedenen Studiendesign-bedingten Gründen mit Vorsicht interpretiert werden. Bei unserer Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Dadurch erfolgte die Gruppeneinteilung im Nachhinein. Ein Ausgleich weiterer

prognostischer Faktoren zwischen den Gruppen erfolgte somit nicht. Ein Überwiegen von Patienten höheren Alters, größerer Tumordicke und vorhandener Ulzeration in der Gruppe „SLNE nicht durchgeführt“ wird in den Tabellen deutlich (Tabelle 13 und 14). Da es sich bei diesen Faktoren um schlechte prognostische Prädiktoren handelt, ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch die inhomogene Verteilung der Risikofaktoren möglich. Eine Verbesserung des Vergleichs wurde durch die Biaskorrektur im Bezug auf die Tumordicke versucht, welche automatisch auch zu einem Angleich im Bezug auf Alter und Ulzeration führte. Der Nachbeobachtungszeitraum in unserer Studie ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns uneinheitlich. Während Patienten, die im Jahr 1999 aufgenommen wurden, die vollen 10 Jahre nachbeobachtet wurden, war dies bei Patienten aus dem Jahr 2009 nicht möglich. Durch die Verwendung von zensierten Daten sind die Ergebnisse trotzdem als statistisch signifikant zu werten. Eine Korrektur der Rezidiv- und Todesrate zu höheren Werten ist allerdings möglich. Ein weiterer Kritikpunkt ist identisch mit der durch J.M. Thomas geübten Kritik an der MSLT-1 Studie. Das häufigere Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei fehlender Durchführung der SLNE muss unter Berücksichtigung der lead-time Bias interpretiert werden. Die deutlichen Unterschiede sind zu mindestens teilweise auf den früheren Diagnosezeitpunkt der Metastasierung bei Durchführung der diagnostischen Methode zurückzuführen. Bedauerlich ist vor diesem Hintergrund, dass Fernmetastasen in unserer Studie bei Durchführung der SLNE nicht seltener, wenn auch später auftreten.

Der therapeutische Effekt der SLNE im Bezug auf ein Fortschreiten der Metastasierung kann nicht abschließend beurteilt werden. Unsere Studie liefert aber starke Indizien für das Vorliegen einer therapeutischen Qualität. Beachtet werden muss, dass die Methode als solche, selbst bei optimaler Durchführung limitiert ist. Geht man von der *marker* Hypothese oder der *seed and soil* Hypothese aus, kommt man zu dem Schluss, dass eine Verlängerung der Lebenszeit durch die SLNE nicht in jedem Fall erreicht werden kann. Der Grundgedanke der SLNE basiert auf der *incubator* Hypothese nach Morton und Cochran (102). Diese Hypothese legt einen schrittweise von statten gehenden Metastasierungsprozess nahe. Demnach entwickeln sich Metastasen zunächst im Sentinel bevor eine weitere Metastasierung erfolgt. Alternative Hypothesen sind die *marker* und die *seed and soil* Hypothese. Die *marker* Hypothese geht von einer parallelen Entwicklung der Lymph- und Fernmetastasierung aus. Die Lymphknotenmetastasie-

rung im Sentinel wird hier als Marker für eine gleichzeitig stattfindende Fernmetastasierung verstanden. Laut der *seed and soil* Hypothese basiert die Möglichkeit der Metastasierung auf bestimmten Eigenschaften des Tumors. Je nach Eigenschaften des Tumors, die von herkömmlichen Risikofaktoren unabhängig sind, haben diese die Fähigkeit in einem bestimmten Gewebe zu wachsen (Lymphknoten, Leber, Lunge usw.).

Die SLNE nimmt nur auf die Metastasierung im Gebiet der regionären Lymphknoten Einfluss. Eine hämatogene Metastasierung kann weder sicher prognostiziert noch therapiert werden. Weiterhin kann ein tatsächlicher Überlebensvorteil nur bei den Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefund in der SLNE behauptet werden. Bei ca. 80 % der Patienten mit einem negativen Befund des SLN ergibt sich durch die SLNE keine therapeutische Konsequenz (163). In diesem Zusammenhang ist die SLNE als diagnostische Methode zu werten. Nur die Sicherheit durch die SLNE, deren psychische Komponente für den Patienten nicht zu unterschätzen ist, kann als therapeutischer Effekt gewertet werden.

5.5 Vergleich des Patientenkollektivs SLNE durchgeführt mit anderen Studien

Um die Aussagekraft der Studie besser einschätzen zu können, erfolgt ein Vergleich des Grundkollektivs SLNE durchgeführt (201 Patienten) mit anderen Patientenkollektiven. In unserer Studie wurden mehr Männer untersucht. 57,71 % der Patienten, bei denen eine SLNE durchgeführt wurde, waren männlich. Dies deckt sich mit anderen Studien, die auch ein Überwiegen männlicher Patienten zeigen, z.B. 60 % in einer 94 Patienten umfassenden retrospektiven Studie aus dem Jahr 1999 (43). Dies ist insofern überraschend, da die Melanominzidenz bis zum Jahr 2001 bei Frauen größer war und mittlerweile ausgeglichen ist (51). Denkbar ist eine spätere Diagnosestellung beim Mann und damit verbundene größere Tumordicken ($> 1,00$ mm) durch eine geschlechtsspezifische Wahrnehmung von Vorsorgeangeboten. Das mittlere Alter betrug 58,82 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,83. Die meisten Patienten wurden mit 28,36 % in der Gruppe 56 bis 65 Jahre registriert. Vergleichbare Studien zeigen ein mittleres Alter zwischen 48 und 60 Jahren (131, 37, 87, 97, 12). Das deutsche Zentralregister Malignes Melanom zeigt ein mittleres Alter von 55 Jahren bei Frauen und 57 Jahren bei Männern. Die Altersverteilung ist bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich

(51). Mit 47,76 % ist das superfiziell spreitende Melanom der häufigste Tumortyp in unserer Studie. Vergleichbare Studien zeigen mit 50 % SSM ähnliche Ergebnisse (87). Da es sich beim SSM um den bei weitem häufigsten Tumortyp handelt, sind diese Ergebnisse nicht überraschend. In manchen Studien ist auch das NMM der häufigste Tumortyp (12). Die meisten Patienten (43,28 %), die im KHDF eine SLNE erhielten hatten eine Tumordicke von 1,01 bis 2,00 mm. Andere Studien zeigen davon abweichende Ergebnisse; die SLNE wurde dort häufiger bei Melanomen der Eindringtiefe bis 4,0 mm durchgeführt (42 %) (37, 97). Die häufigste Tumorlokalisation war in unserer Gruppe die untere Extremität mit 38,3 %. Während manche Studien ähnliche Ergebnisse zeigen z.B. ein Überwiegen der unteren Extremität mit 33 %, ist in anderen Studien der Rücken die häufigste Lokalisation (35 %) (97, 87). Eine Ulzeration ist mit 62,19 % bei den meisten Patienten nicht vorhanden. Andere retrospektive Studien zeigen auch das Fehlen einer Ulzeration bei den meisten Patienten der Gruppe „SLNE durchgeführt“ (53 %, 64 %) (97, 37). Insgesamt sind die epidemiologischen Faktoren in unserem Kollektiv ähnlich verteilt wie in anderen Studien. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist somit gegeben und die Ableitung allgemeingültiger Erkenntnisse möglich.

5.6 Prognostischer Wert der SLNE, Rate positiver SLN

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine Rate positiver SLNE von 16,42 %. Dieses Ergebnis ist etwas niedriger als in anderen Studien. Eine retrospektive Studie über 8 Jahr, die eine Patientenzahl von 422 einschloss, zeigte eine Rate von 19 % (97). In der MSLT-1 Studie waren SLN in 20 % der Fälle positiv, ebenso in einer unizentrischen Studie aus dem Jahr 2011 (108, 12). In einer Studie über 10 Jahre aus Oxford wurde ein positiver SLN in 24 % der Fälle gefunden (131). Eine weitere Studie über 6 Jahre unter Einschluss von 392 Patienten zeigt sogar eine Rate von 27,3 % (62). Unterschiede ergeben sich dabei durch das Vorhandensein von Risikofaktoren für einen positiven Lymphknoten-Befund. In der Studie mit der höchsten Rate an positiven SLN wurde eine große Zahl von Tumoren > 4mm eingeschlossen (62). Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die Klassifikation des Lymphknotens als positiv. Bedacht werden muss, dass über den größten Zeitraum unserer Untersuchung der Lymphknoten erst ab der Überschreitung einer Metastasengröße von 0,2 mm als positiv klassifiziert wurde.

Ein prognostischer Vorteil durch die SLNE wird auch in unserer Studie überaus deutlich. Dies betrifft zum einen Metastasierung, das erscheinungsfreie Überleben und schließlich auch das Gesamtüberleben. Die **Metastasierung** trat insgesamt in der SLN-negativen Gruppe **seltener** auf als in der SLNE-positiven (11,9 % vs. 60,16 %). Lymphknotenmetastasen waren ebenfalls ein selteneres Ereignis (8,93 % vs. 54,54 %). Auch Fernmetastasen traten bei SLN-negativem Befund seltener auf, der Unterschied ist in diesem Fall aber weniger deutlich (24,14 % vs. 36,84 %). Der Vergleich der Häufigkeiten mit dem Chi-Quadrattest ergab einen signifikanten Vorteil im Bezug auf Gesamt- und Lymphknotenmetastasierung. In der Gruppe „SLNE negativ“ kam es außerdem **später** zum Progress des Tumorleidens. Lymphknotenmetastasen traten im Mittel 2,33 Jahre nach Diagnose auf (SLNE-positiv 1,77 Jahre). Fernmetastasen traten nach 2,86 Jahren auf (SLNE-negativ 1,00 Jahre). Der Vergleich des rezidivfreien Überlebens mit Kaplan-Meier nach 5 und 10 Jahren für die Gesamtmetastasierung 86,48 % in der SLN-negativ Gruppe und 34,94 % in der SLN-positiven Gruppe. Bei ausschließlicher Dokumentation von Lymphknotenrezidiven zeigten sich nach 5 und 10 Jahren in der SLN-negativen Gruppe 90,05 % der Patienten frei von Lymphknotenmetastasen, in der SLN-positiven Gruppe 40,37 %. Der Unterschied ist als hoch signifikant zu werten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der momentanen Studienlage. Eine multizentrische retrospektive Studie zeigt eine Rezidivrate von 14 % in der Gruppe „SLNE negativ“ im Vergleich mit 37 % in der Gruppe „SLNE positiv“ bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 25 Monaten (97), in einer anderen retrospektive Studie über 450 Patienten ist die Rezidivrate in der SLN negativen Gruppe 22 %, in der SLN positiven Gruppe hingegen 46 % (37). Eine weitere retrospektive Analyse des krankheitsfreien Überlebens, abhängig von der Tumorlast im Sentinel, zeigt einen Prozentwert von 82 % in der SLN-negativen Gruppe und 62 % in der negativen Gruppe. Das *follow-up* war auch hier mit 80 Monaten kürzer als in unserer Studie (62). Trotz der Unterschiede in den Prozentwerten, die sicherlich den unterschiedlichen Nachsorgezeiträumen zu schulden sind, zeigt sich eine deutliche Tendenz zu einem geringeren Metastasierungspotential bei SLN-negativen Patienten. Der **Tod** der Patienten tritt bei negativem Sentinel Befund **seltener** auf. Todesfälle Gesamt, wie auch melanombedingt, sind in der SLNE-negativ Gruppe deutlich seltener (7,74 % vs. 51,51 %/ 4,76 % vs. 48,48 %). Die Unterschiede erwiesen sich im Chi-Quadrattest als signifikant. Tod, wie auch tumorbezogener Tod,

traten in der SLNE-negativ Gruppe **später** auf (3,15 Jahre vs. 2,29 Jahre bzw. 2,55 Jahre vs. 2,19 Jahre). Die Kaplan-Meier Analyse zeigt eine 5-Jahresüberlebensrate von 91,23 % in der SLN-negativen Gruppe, sowie eine Rate von 40,20 % in der Vergleichsgruppe. Nach 10 Jahren lebten in der Gruppe SLNE negativ noch 89,21 %, in der Gruppe SLNE positiv nur 40,20 %. Die tumorspezifische Überlebensrate ist mit 93,67 % in der SLN-negativ Gruppe nach 5 und 10 Jahren deutlich höher als in der SLN-positiven Gruppe (44,22 %). Die MSLT-1 Studie zeigt ähnliche Ergebnisse im Bezug auf die SLN-negative Gruppe. Das 5-Jahresüberleben ist mit 90,2 % signifikant verbessert gegenüber der SLN-positiven Gruppe. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit in der SLN-positiven Gruppe beträgt 72,3 % und ist somit deutlich höher als in unserer Studie. In einer weiteren Studie wird ein 10-Jahresüberleben von 71 % in der Gruppe „SLNE negativ“ und 48 % in der Gruppe „SLNE positiv“ angegeben (37). In einer Metaanalyse von 1993-2010 zeigt sich signifikant niedrigeres Sterberisiko von 9,7-15,6 % (SLN negativ) vs. 26,2-31,6 % (SLN positiv) bei Tumoren mit einer Tumordicke $>1- \leq 4$ mm (125).

Insgesamt wird die prognostische Relevanz der SLNE durch unsere Studie bestätigt. Alle negativen Endpunkte, die durch die Studie definiert wurden, traten bei negativem SLN Befund seltener auf. Es muss allerdings bei der prognostischen Aussagekraft beachtet werden, dass das Kollektiv „SLNE positiv“ ein sehr heterogenes ist. Das Tumorstadium 3 zeigt ein breites Spektrum des krankheitsfreien 5-Jahresüberleben von 13 bis 69 % (93). Es gibt viele Hinweise darauf, dass nicht alle positiven Lymphknoten signifikant sind oder die mit der gleichen Prognose einhergehen. Die EORTC (*European Organisation for research and treatment of Cancer*) Studie zum Melanom 2008 zeigte, dass das Überleben bei einem Tumorbefall des Lymphknotens $< 0,1$ mm keinen Unterschied zu SLN-negativen Befunden aufweist (171). In unsere Studie erfolgte eine andere Einteilung der Metastasengröße. Metastasen mit einer Größe $< 0,2$ mm traten in 5 Fällen auf, nur bei 2 dieser Patienten wurde die iLND durchgeführt. Keiner der Patienten erlitt ein Rezidiv im Nachsorgezeitraum. Dies unterstützt die These, dass die Prognose bei kleineren Metastasen besser ist. Aus dem kleinen Patientenkollektiv kann aber keine Signifikanz abgeleitet werden.

Außerdem ist, wie im Kapitel 6.3 genannt, der prognostische Vorteil durch die SLNE bei Melanomen mit einer Tumordicke ≤ 1 mm oder ≥ 4 mm strittig. In der Metaanalyse von Rhodes wird deutlich, dass für Patienten mit dieser Primärtumordicke die prognos-

tische Bedeutung der SLNE zu vernachlässigen ist (125). In dieser Studie wird eine Melanom bezogenen Todesrate von 0-0,6 % unabhängig vom Lymphknotenstatus angegeben (125). Bei Melanomen > 4 mm zeigte sich eine Todesrate von 32,5 % in der SLN-positiven- und eine Rate von 30,1 % in der SLN-negativen Gruppe (125). Wie in den Abschnitten 6.2 und 6.3 diskutiert, gibt es aber ebenso Studien, die eine prognostische Aussagekraft auch bei diesen Tumordicken implizieren. Unbestritten ist allerdings der prognostische Wert bei Tumoren mit intermediärer Dicke.

5.7 Prädiktoren für einen positiven Befund der SLNE

Der Vergleich der Kollektive „SLNE negativ“ und „SLNE positiv“ in unserer Studie zeigte deutliche Unterschiede. Die deskriptive Statistik enthüllte starke Differenzen in Tumortyp, Tumordicke, Clarklevel, Vorhandensein einer Ulzeration und Anzahl der Abstromgebiete. Als signifikante Faktoren, die in ein Modell zur Prädiktion der SLN-Positivität einfließen, erwiesen sich die Tumordicke, Vorhandensein einer Ulzeration, sowie eine gleichseitige axilläre Drainage des Tumors. Bei den beiden erstgenannten Faktoren handelt es sich um positive-, bei letztgenanntem um einen negativen Prädiktor. Die axilläre Drainage als negativer Prädiktor ist am ehesten im Zusammenhang mit der Lokalisation des Primärtumors zu interpretieren. Eine Lokalisation des Melanoms im Bereich des Rumpfes scheint laut dieser Studie also eher protektiv zu sein. Für die Tumorlokalisierung als eigenständiger Faktor konnte aber keine Signifikanz festgestellt werden. Dieser Faktor muss auch aufgrund der geringen statistischen Aussagekraft ($\text{Exp(B)}=0,38$) unter Vorbehalt interpretiert werden. Im Bezug auf die anderen Faktoren weisen unsere Ergebnisse hingegen Ähnlichkeiten mit anderen Studien auf. Die Tumordicke erweist sich in zahlreichen Studien als wichtigster Prädiktor. Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2008 zu klinischen und histopathologischen Risikofaktoren für einen positiven SLN-Befund unter Einschluss von 1251 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht die Faktoren Tumordicke, Clark Level, Tumorlokalisierung, Geschlecht, Regression und Alter. Das Modell wurde wie auch in unserem Fall mit Hilfe der logistischen Regression erstellt. Stärkster Prädiktor ist auch hier die Tumordicke, insbesondere eine Tumordicke > 4 mm (92, 117). Auch zwei weitere Studien aus den Jahren 2010 und 2011 stellen die Tumordicke als wichtigsten Prädiktor dar (19, 11).

Eine weitere prospektive Studie definiert neben der Tumordicke das Fehlen von Regressionszeichen, Satellitenmetastasen bei Diagnosezeitpunkt, Ulzeration sowie junges Patientenalter als signifikante Risikofaktoren. Diese Studie aus dem 2006 schließt 1130 Patienten ein. Auch in diesem Fall wurde die logistische Regression Rückwärts-Schrittweise durchgeführt. Die Ergebnisse im Bezug auf Tumordicke und Ulzeration sind mit unserer Studie deckungsgleich. Auch unsere Studie liefert Hinweise auf eine Relevanz der Faktoren Satellitenmetastasen, Fehlen der Regression und junges Patientenalter. Satellitenmetastasen traten in der Gruppe „SLNE positiv“ mit 3,03 % zwar selten, aber doch häufiger auf als in der Vergleichsgruppe (0,60 %). Die Regression trat in der SLN-positiven Gruppe seltener auf (24,24 % vs. 28,57 %). Die Unterschiede sind allerdings gering. Das Patientenalter zeigte eine Tendenz zu jüngeren Altersgruppen in der SLN-positiven Gruppe. Die meisten Patienten waren zwischen 46 und 55 Jahren alt (33,33 %). Aufgrund der geringen Gruppenstärke (33 Patienten) lassen sich daraus aber keine signifikanten Ergebnisse ableiten. Die Erstellung des Modells erfolgte um Patienten den Eingriff der SLNE zu ersparen, da die Erfahrung gezeigt hatte, dass nur wenige Patienten tatsächlich einen positiven Sentinel aufweisen. Auch wenn zumindestens zwei deutliche Faktoren identifiziert werden konnten, ist das Modell nicht noch nicht aussagekräftig genug, um präoperativ das Patientengut, dass der SLNE zugeführt werden soll, einzuschränken. Das Modell muss anhand eines größeren Kollektivs auf Eignung und Übertragbarkeit geprüft werden.

5.8 Prädiktoren für das Auftreten von non-SLN

In Studien zeigt sich eine Rate von 8-33 % weiterer positiver Lymphknoten bei Patienten mit einem positivem SLN-Befund und anschließender iLND (56). In unserer Studie kam es zu vergleichbaren Ergebnissen. In 20 % der Fälle wurden weitere Lymphknoten detektiert. Eine Vorhersage über das Auftreten einer weiteren synchronen Lymphknotenbeteiligung wäre wünschenswert. Bei einem Kollektiv von nur 6 Patienten in unserer Studie, ist eine Ableitung allgemeingültiger, statistischer Aussagen nicht möglich. In der deskriptiven Statistik zeigen sich lediglich Tendenzen. In unserem Kollektiv überwiegt das weibliche Geschlecht. Häufig ist das Auftreten von weiteren Lymphknotenmetastasen bei einer Tumordicke größer 4 mm. Eine Ulzeration ist bei allen Patienten

mit positiven non-SLN vorhanden, während eine Regression deutlich seltener ist als in der Vergleichsgruppe. Bei der Tumorlokalisation scheint der Rücken zu überwiegen. Eine Rolle spielen scheinbar auch Metastasenlokalisation und -größe im Sentinel. Die Metastasen waren häufig größer als 2 mm. Ein Kapseldurchbruch war ein häufigeres Ereignis, bei keinem der Patienten lag „nur“ ein subkapsulärer Befall vor. Vergleichbare Studien zeigen Patientenalter und Größe der Metastase im SLN als stärkste Prädiktoren (56, 92). Das Risiko für non-SLN steigt mit höherem Alter, im Gegensatz zum Risiko für einen positiven SLN-Befund. Das ist in so fern interessant, da es auf Unterschiede in der Tumorbiologie bei älteren und jüngeren Patienten hinweist. Unter Umständen kann das schwächere Immunsystem bei älteren Patienten dafür verantwortlich gemacht werden. In unserer Studie zeigte sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung des non-SLN Status durch das Patientenalter. Eine Studie über 343 Patienten mit positivem non-SLN Befund zeigte, dass das Risiko durch Metastasen im Sentinel, die eine Größe von 2 mm überschreiten, signifikant ansteigt (117). Auch in einer weiteren Studie wird die Tumorlast als starker positiver Prädiktor angegeben (44). Unser Ergebnis, dass eine Metastasengröße von > 2 mm bei 33,33 % der Patienten zeigt, kann in diesem Sinne interpretiert werden. Eine Metastasengröße $\leq 0,2$ mm spricht hingegen eher gegen das Auftreten positiver non-SLN (46). Weitere Faktoren, die laut Studien zu einem höheren Risiko führen, sind Tumordicke > 2 mm, Clarklevel > 3 und Lokalisation des Primärtumors an der unteren Extremität (85). Die Faktoren sind als unsicher einzuschätzen. Die Angaben sind in den verschiedenen Studien äußerst heterogen. Nicht einmal die Größe der Metastasen im Sentinel konnte als Risikofaktor in allen Studien bestätigt werden. Eine retrospektive Analyse über den Zeitraum 1999 bis 2005 zum Thema Prädiktion von non-SLN Metastasierung zeigte keine signifikante Risikoschätzung anhand der Tumorlast im Sentinel. Eine allgemeine Empfehlung zur Einschränkung der iLND basierend auf der Metastasengröße im Sentinel kann nicht abgeleitet werden (62).

5.9 Was spricht gegen die SLNE?

Die SNLE ist eine weniger invasive Methode als die Lymphknotendisektion im klassischen Sinne, Mortalitäts- und Komplikationsrisiko sind signifikant niedriger. Dennoch

stellt sie ein Verfahren dar, welches mit Komplikationen behaftet sein kann. Zu den Komplikationen zählen Wundinfektionen, Serome und Nahtdehiszenz. Als Prädiktor für Wundinfektionen gilt ein Übergewicht mit einem BMI ≥ 30 (odds ratio 11,4). Derartige Komplikationen führen auch zu signifikant erhöhten Behandlungskosten. Die Komplikationsrate in unserer Studie ist mit 5,47 % im Vergleich zu anderen Studie sehr gering. In der MSLT-1 Studie wird eine Komplikationsrate von 10 % angegeben (108). Andere Studien zeigen Komplikationsraten von 5,9- bis 13, 8 % (131, 126, 86). Insbesondere das Auftreten eines chronischen Lymphödems wurde mit 1,49 % (3/201) Patienten im KHDF sehr selten beschrieben. Vergleichbare Studien beschreiben das Auftreten eines chronischen Lymphödems in 5 - 12 % der Fälle (29, 163). Bei sorgfältiger Abwägung der Indikation kann die SNLE als wenig invasives diagnostisches und therapeutisches Verfahren eingeordnet werden.

6 Anhang

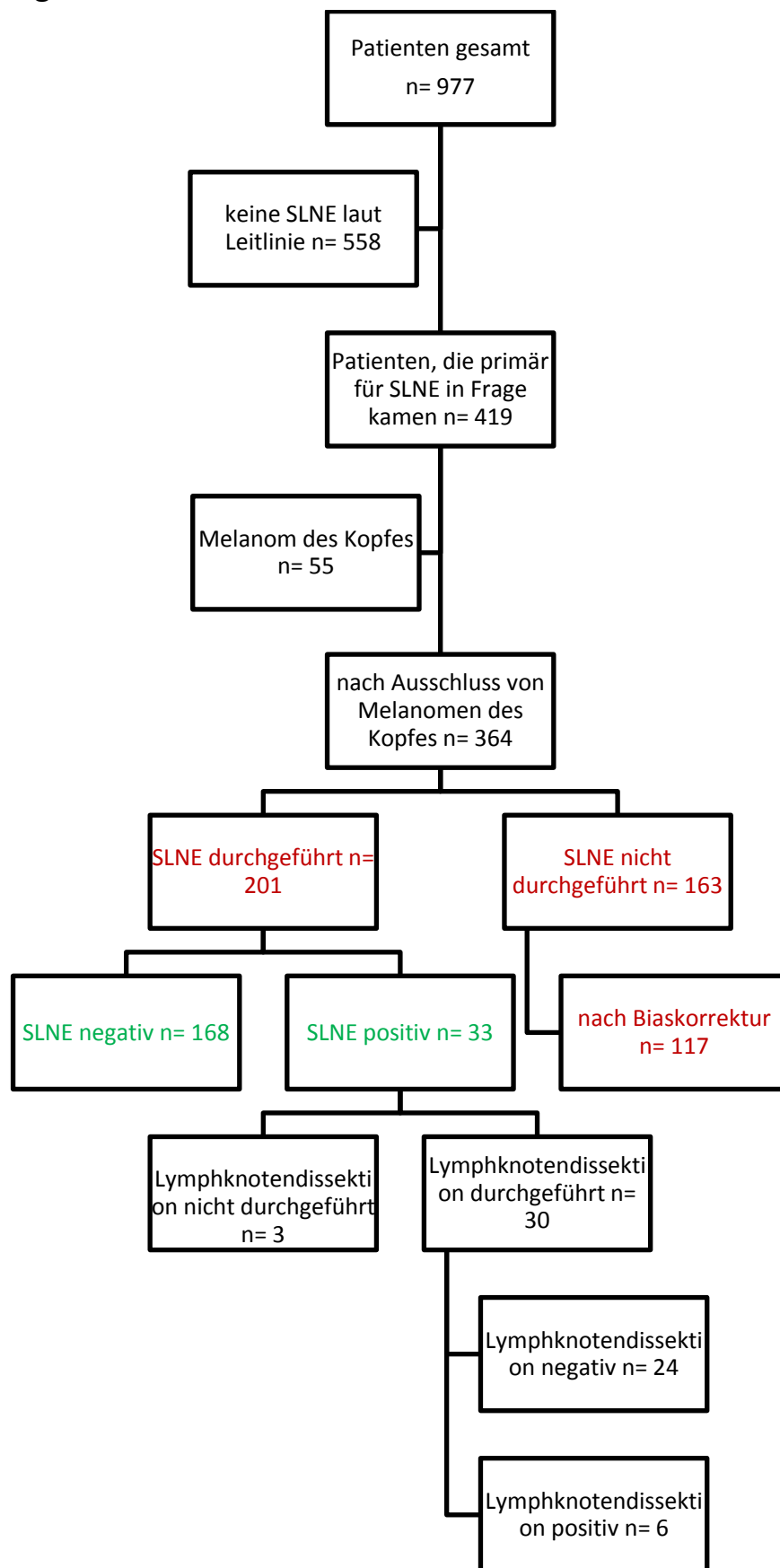


Abbildung 2: Studiendesign

7 Literaturverzeichnis

1. Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE Jr, Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. 2003. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery*, 134: 542-547.
2. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R. 1996. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Annals of Surgery*, 223: 217-224.
3. Amersi F, Morton DL. 2007. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Advances in Surgery*, 41: 241-256.
4. Arens A, Osgina J, Schwipper V, Schober O, Tilkorn H, Liebau J. 2003. Sentinel-Lymphknoten-Dissektion beim malignen Melanom- Ein diagnostischer und therapeutischer Standard. *Der Chirurg*, 74: 665-670.
5. Autier P, Tryggvadóttir L, Sigurdsson T, Olafsdóttir E, Sigurgeirsson B, Jonasson JG, Olafsson JH, Byrnes GB, Héry C, Doré JF, Boniol M. 2010. Respond to "A Sunbed Epidemic". *American Journal of Epidemiology* [Epub ahead of print] www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.
6. Bachter D, Balda BR, Vogt H, Büchels H. 1998. Primary therapy of malignant melanomas: sentinel lymphadenectomy. *International Journal of Dermatology*, 37: 278-282.
7. Bachter D, Balda BR, Vogt H. 1996. Die „Sentinel“ Lymphonodektomie mittels Szintillationsdetektor. Eine neue Strategie in der Behandlung maligner Melanome. *Hautarzt*, 47: 754-758.
8. Bachter D, Starz H, Volkmar C, Vogt H, Büchels H, Balda BR. 1999. Die Sentinel-Lymphonodektomie beim malignen Melanom. *Der Nuklearmediziner*, 22: 245-252.
9. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. 2004. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 5:673-680.
10. Baisden BL, Askin FB, Lange JR, Westra WH. 2000. HMB-45 immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes: a specific method for enhancing detection of micrometastases in patients with melanoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 24: 1140-1146.
11. Balch CM, Soong SJ, Gershevald JE. 2001. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology*, 17: 3622-3643.
12. Bandejas Lages R, Vieira S, De Abreu B, Rodrigues I, Dos Santos L, Cordeiro N. 2011. Sentinel lymph node biopsy in cases of skin melanoma: initial experiences at a center in northeastern Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86: 379-382.
13. Bauer KH. 1963. Das Krebsproblem. Zweite Auflage. Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag.
14. Bland M. 2009. An introduction to medical statistics. Oxford: Oxford Universal Press.
15. Bliss J, Ford D, Swerdlow AJ. 2006. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling. *International Journal of Cancer*, 62: 367-375.
16. Breslow A. 1970. Stärke, Querschnittsbereiche und Tiefe der Invasion in der Prognose des Haut- Melanomen. *Annals of Surgery*, 172: 902-908.

17. Bröcker B, Becker JC. 1995. Immunology of melanoma. *Hautarzt*, 46: 818-828.
18. Burroni M, Corona R, Dell'Eva G, Sera F, Bono R, Puddu P, Perotti R, Nobile F, Andreassi L, Rubegni P. 2004. Melanoma computer-aided diagnosis: reliability and feasibility study. *Clinical Cancer Research*, 10: 1881-1886.
19. Burton AL, Roach BA, Mays MP, Chen AF, Ginter BA, Vierling AM, Scoggins CR, Martin RC, Tromberg AJ, Hagendoorn L, McMasters KM. 2011. Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma. *The American Journal of Surgery*, 77: 188-92.
20. Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. 2001. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 15: 3635-3648.
21. Byers HR, Bhawan J. 2005. Pathologic parameters in the diagnosis and prognosis of primary cutaneous melanoma. *Hematology Oncology Clinics of North America*, 12: 717-735.
22. Cabanas RM. 1977. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39: 456-66.
23. Caggiati A, Potenza C, Campanella A, Tartaglione G, Passarelli F, Ruatti P. 2000. Sentinel node biopsy for malignant melanoma- technical details and clinical results in 259 patients. *European Journal of Plastic Surgery*, 23: 400-403.
24. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM. 2001. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma-the scottish study. *British Journal of Cancer*, 84: 1146-1149.
25. Caraco C, Marone U, Celentano E, Botti G, Mozillo N. 2007. Impact of false –negative sentinel lymph node biopsy on survival in patients with cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, 14: 2662-2667.
26. Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Hestley A, Cohen C. 2005. Sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous head and neck melanoma. *Plastic Reconstructive Surgery*, 115: 721-728.
27. Chambers AJ, Muryinka T, Arlette JP, McKinnon JG. 2011. Invasive melanoma of the face: Management, outcomes and the role of sentinel lymph node biopsy in 260 patients at a single institution. *Journal of Surgical Oncology*, 103: 426-430.
28. Chang CK, DasGupta TK, Salti G. 2010. Is 0.75 mm Breslow thickness the correct cut-off point for performing sentinel node biopsy in patients with melanoma. *A Dionyssopoulos - Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 13: 253-256.
29. Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, Royal R, Lucci A, Ross MI, Cormier JN. 2010. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*, 17: 2764-2772.
30. Charles R, Scoggings R, Martin CG, Merrick I. 2009. Factors associated with false –negative sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*, 17: 709-717.
31. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL. 2000. The Augsburg Consensus techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer*, 89: 236-241.

32. Cochran AJ, Wen DR, Herschman HR. 1984. Occult melanoma in lymph nodes detected by antiserum to S-100 protein. *International Journal of Cancer*, 34: 159-163.
33. Conway WCC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, Morton DL. 2009. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*, 16: 1548-1552.
34. Covarelli P, Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Tomassini GM, Messina S, Noya G, Bistoni G, Simonetti S. 2011. The sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: Outcome Analysis from a single-institution database. *In Vivo*, 25: 439-443.
35. de Rosa N, Lyman GH, Silberman D, Valsecchi ME, Pruitt SK, Tyler DM, Lee WT. 2011. Sentinel node biopsy for head and neck melanoma: A systematic review. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. [Epub ahead of print]
36. de Vries M, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE. 2009. Quality of life after axillary or groin sentinel lymph node biopsy with or without completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, 16: 2840-2847.
37. de Vries M, Speijers MJ, Bastiaannet E, Plukker JT, Brouwers AH, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. 2011. Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*, [Epub ahead of print].
38. Eggermont AM, Suci S, Santinami M. 2008. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 1899 1 a randomised phase III trial. *Lancet*, 372: 117-126.
39. Elder DE. 2011. Thin Melanoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 135: 342-346.
40. Faries MB, Wanek LA, Elashoff D, Wright BE, Morton DL. 2010. Predictors of occult nodal metastasis in patients with thin melanoma. *Archives of Surgery*, 145: 137-142.
41. Feigenspan T. 1998. Die Bedeutung der Sentinel lymph node dissection (SLND) beim malignen Melanom [Dissertation]. Technische Universität Dresden.
42. Fenske S. 2004. Optimierung prä- und intraoperativer Verfahren in der Melanom-Chirurgie durch Prüfung der Anwendbarkeit eines für die Lymphabstromszintigraphie neuen Radiopharmakons und Bahnung des intraoperativen Einsatzes von Szintillations-Messsonden [Dissertation]. Humboldt-Universität Berlin.
43. Fidler IJ. 2003. The pathogenesis of cancer metastasis: the „seed and soil“ hypothesis revisited. *Nature Review Cancer*, 3: 1-6.
44. Fink AM, Weihsengruber F, Duschek N, Schierl M, Wondratsch H, Jurecka W, Rappersberger K, Steiner A. 2011. Value of micromorphometric criteria of sentinel lymph node metastases in predicting further nonsentinel lymph node metastases in patients with melanoma. *Melanoma Research*, 21: 139-143.
45. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB. 2010. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363: 809-819.
46. Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF, de Azevedo Antunes M, de Oliveira Romano S, Small IA, Gil Ferreira C. 2011. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, 17: 1152-8.

47. Garbe C, Blum A. 2001. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacology and Physiology*, 14: 280-290.
48. Garbe C, Büttner P, Ellwanger U, Bröcker EB, Jung EG, Orfanos CE, Rassner G, Wolff HH. 1995. Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993 - Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt*, 46: 683-692.
49. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F. 1994. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of German Dermatological Society. *Journal of Investigative Dermatology*, 102: 695-699.
50. Garbe C, Gökbuget N, Hallek M, Hartmann JT. 1995. Primary cutaneous melanoma, identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*, 75: 2484-2498.
51. Garbe C, Lasithiotakis KG. 2006. Epidemiologie des Melanoms der Haut. *Onkologie aktuell*, 1: 49-62.
52. Garbe C, Orfanos CE. 1989. Epidemiologie des malignen Melanoms in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich, *Onkologie*, 12: 253-262.
53. Garbe C, Schadendorf D, Scholz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann RD. 2008. Kurzleitlinie –Malignes Melanom der Haut. *Journal Deutsche Dermatologische Gesellschaft*, 6: 9-15.
54. Garbe C. 2000. Zunehmende Häufigkeit des malignen Melanoms. *Hautarzt*, 51: 518-518.
55. Gershenwald JE, Jeffrey E, Balch CM, Mihm MC, Soong S. 2010. On behalf of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Committee TNM Staging System. *Annals of Surgical Oncology*, 6: 1475-1477.
56. Gershenwald JE, Andtbacka R, Prieto V, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, Mansfield PF, Cormier JN, Schacherer CW, Ross MI. 2008. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 26: 4296-4302.
57. Gershenwald JE, Tseng C, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, Lee JJ, Ross MI. 1998. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery*, 124: 203-210.
58. Glass LF, Messina JL, Cruse W, Wells K, Rapaport D, Miliotes G, Berman C, Reintgen D, Fenske NA. 1996. The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. *Dermatologic Surgery*, 22: 715-720.
59. Godellas CV, Berman CG, Lyman G. 1995. The identification and mapping of melanoma regional metastases: minimally invasive surgery for the diagnosis of nodal metastases. *American Journal of Surgery*, 61: 97-101.
60. Gould E, Winship I, Philbin PH, Hyland Kerr H. 1960. Observation on a „sentinel node“ in cancer of the parotid. *Cancer*, 13: 77-78.
61. Greinert R, Volkmer B, Wende A. 2003. Prevention of skin cancer, necessity, implementation and success. *Hautarzt*, 54: 1152-1163.
62. Guggenheim M, Dummer R, Jung FJ, Mihic-Probst D, Steinert H, Rousson V. 2008. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involve-

- ment and disease-free survival in cutaneous melanoma-a retrospective analysis of 392 cases. *British Journal of Cancer*, 98: 1922-1928.
63. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, Middleton MR, Thatcher N, Lorigan PC, Marsden JR, Burrows L, Gore M. 2004. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: The AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 53-61.
 64. Hansel G, Schönlebe J, Haroske G, Wollina U. 2010. Late recurrence (10 years or more) of malignant melanoma in south-east Germany (Saxony). A single-centre analysis of 1881 patients with a follow-up of 10 years or more. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 24: 833-836.
 65. Hauschild A, Engel G, Brenner W. 1999. S-100 β detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology*, 56: 338-344.
 66. Haywood R, Wardmann P, Sanders R, Linge C. 2003. Sunscreen inadequately protect against ultraviolet A induces free radicals in skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 121: 862-868.
 67. Hemmings DE, Johnson DS, Tominaga GT, Wong JH. 2004. Cutaneous melanoma in a multiethnic population; is this a different disease? *Archives of Surgery*, 139: 968-972.
 68. Hengge UR, Dummer R. 2006. *Malignes Melanom Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
 69. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF. 2010. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363: 711-723.
 70. Hofman U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. 2002. Primary staging and follow-up in melanoma patients-monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *British Journal of Cancer*, 87: 151-157.
 71. Hudson C. Last update 26.05.2011, Auffindungsdatum 06.06.11. US National Institute of Health; Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutic as Adjuvant Therapy in Patients With Resected Melanoma; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796445>.
 72. Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL. 2004. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma; the technique of mapped serial excision. *Archives of Surgery*, 140: 1087-1092.
 73. Ira A, Jacobs CK, Chang MD, Tapas K, Gupta DS. 2003. Role of Sentinel Lymph node biopsy in patients with thin (<1mm) primary Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, 10: 558-561.
 74. Jensen JD, Gray RJ, Wasif N, Roarke MC, Casey WJ, Kreymerman P, Pockaj BA. 2011. Can lymphatic drainage of head and neck melanoma be predicted? *Journal of Surgical Oncology*, 103: 751-755.
 75. Jhappan C, Noonan P, Merlino G. 2003. Ultraviolet radiation and cutaneous melanoma. *Oncogene*, 22: 3099-3112.
 76. Johnson K. 2006. Tumor site, SLN status chart course for head, neck melanoma. *Skin & Allergy News*.
 77. Jury MA, McAllister EJ, MacKie RM. 2000. Rising levels of serum S-100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*, 143: 269-274.

78. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Muller SH, Liem IH, Hoefnagel CA, Rutgers EJ, Kroon BB. 1997. Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 38: 362-366.
79. Köchli ÖR, Langer I, Berclaz G, Bischof T, Brun del Re R, Burkhard R. 2004. Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mamma-Ca Guideline: Konsensusstatement der schweizerischen Arbeitsgruppe Sentinel beim Mammakarzinom und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). *Schweizerische Ärztezeitung*, 86: 48-56.
80. Krag D, Evans H, Teates C. 2000. Techniques of sentinel node resection in melanoma and breast cancer: probe-guided surgery and lymphatic mapping. *European Journal of Surgical Oncology*, 74: 69-74.
81. Kramme R. 2007. *Medizintechnik Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung*. Dritte Auflage. Heidelberg: Springer Verlag.
82. Kretschmer L, Peeters S, Beckmann I, Thomson KM. 2005. Intraoperative Detektion von Sentinel-Lymphknoten beim malignen Melanom der Haut: Vitalfärbung allein versus Vitalfärbung und Gammasonde. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 3: 615-622.
83. Kretschmer I, Hilgers R, Möhrle M, Balda BR, Breuninger H, Konzett B. 2004. Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *European Journal of Cancer*, 40: 212-218.
84. Kruit W, Suci S, Dreno B. 2008. Immunization with recombinant MAGE-A3 protein combined with adjuvant systems AS15 or AS02B in patients with unresectable and progressive metastatic cutaneous melanoma: a randomized open-label phase II study of the EORTC Melanoma Group. *Journal of Clinical Oncology*, 26: abstract 9045.
85. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid-Wendtner MH. 2011. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *Journal of American Academy of Dermatology*, 64: 655-662.
86. Langer I, Guller U, Viehl CT, Moch H, Wight E, Harder F, Oertli D, Zuber M. 2009. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node metastases may be safely omitted in early-stages breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*, 16: 3366-3374.
87. Lawrence LY, Yu MB, Flotte T, Tanabe K, Gadd M, Cosimi AB, Sober AJ, Mihm MC, Duncan LM. 2000. Detection of Microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer*, 86: 617-627.
88. Leiter U, Büttner P, Eigentler TK, Garbe C. 2004. Prognostic factors of thin malignant melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the German dermatological society. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 3660-3667.
89. Lens M. 2010. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *European Academy of Dermatology and Venerology*. 24: 1005-1012.
90. Lingam M, Mackie RM and McKay AJ. 1997. Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *British Journal of Cancer*, 75: 1505-1508.
91. Love T, Delman K. 2010. Management of regional lymph node basins in melanoma. *The Ochsner Journal*, 10: 99-107.

92. Mandalá M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Labianca R, Barberis M, Tondini C. 2009. Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I-II AJCC skin melanoma: outcome from a single-institution prospectively collected database. *European Journal of Cancer*, 45: 2537-2545.
93. Mangas C, Paradelo C, Rex J, Ferrándiz C. 2008. The role of sentinel lymph node biopsy in the diagnosis and prognosis of malignant melanoma. *Actas Dermosifiliografíe*, 99: 331-348.
94. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. 2000. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Journal of Clinical Oncology*, 18: 3782-3793.
95. Marghoob AA, Bittencourt FV, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. 2003. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. *Journal of National Cancer Institute*, 132: 170-172.
96. Mariani G, Erba P, Manca G. 2004. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with malignant cutaneous melanoma: the nuclear medicine contribution. *Journal of Surgical Oncology*, 85: 141-151.
97. Mattson J, Bergkvist L, Abdiu A, Aili JF, Naredi P, Ullberg K, Garpered U, Håkansson A. 2008. Sentinel node biopsy in malignant melanoma: Swedish experiences 1997–2005. *Acta Oncology*, 47: 1519-1525.
98. Menzies SW. 2003. *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions*. Second Edition. Sydney: McGraw-Hill Professionals.
99. Messina JL, Glass LF, Cruse CW, Berman C, Ku NK, Reintgen DS. 1999. Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 23: 686-690.
100. Mitra A, Conway C, Walker C, Cook M, Powell B, Lobo S, Chan M, Kissin M, Layer G, Smallwood J, Ottensmeier C, Stanley P, Peach H, Chong H, Elliot F, Iles MM, Nsengimana J, Barrett JH, Bishop DT, Newton-Bishop JA. 2010. Melanoma sentinel node biopsy and prediction models for relapse and overall survival. *British Journal of Cancer*, 103: 1229-36.
101. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC. 2005. Sentinel node biopsy for early stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-1, an international multicenter trial. *Annals of Surgery*, 3: 302-311.
102. Morton DL, Cochran AJ. 2004. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *British Journal of Dermatology*, 151: 308–319.
103. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ. 2003. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. Therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Annals of Surgery*, 238: 538-549.
104. Morton DL, Thompson JF, Cochran A, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R. 2006. Sentinel node biopsy or nodal observation in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 28: 1307-1317.
105. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ. 2008. The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. *Nature Clinical Practise Oncology*, 5: 510-511.

106. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. 1993. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology*, 11: 1751-1756.
107. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK. 1992. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of Surgery*, 127: 392-399.
108. Morton DL. The MSLT-1 Trials Group. 2008. Interim update of MSLT-1 and MSLT-2. Sixth Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Sydney, Australia.
109. Mudun A, Murray DR, Herda SC, Eshima D, Shattuck LA, Vansant JP, Taylor AT, Alazraki NP. 1996. Early stage melanoma lymphoscintigraphy, reproducibility of sentinel node detection and effectiveness of the intraoperative γ probe. *Radiology*, 199: 171-175.
110. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. 2011. Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients. *Annals of Surgery*, 253: 1155-1164.
111. Murukar P, Azawi K, Humzah D. 2007. The sleeper cells: delayed sentinel lymph node biopsy. *Journal of Plastic and Reconstructive Aesthetic Surgery*, 60: 1357-1360.
112. Nading NA, Balch CM, Sober AJ. 2010. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer melanoma staging and classification on dermatologists and their patients. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 29: 142-147.
113. Naruns PL, Nizze JA, Cochran AJ, Lee MB, Morton DL. 1986. Recurrence potential of thin primary melanomas. *Cancer*, 57: 545-548.
114. O'Day S. 2010. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with Ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 4.
115. Orchard GE. 1998. Melan A (MART-1): A new monoclonal antibody for malignant melanoma diagnosis. *British Journal of Biomedical Science*, 51: 44-56.
116. Pasquali S, Mocellin S, Campana L, Bonandini E, Montesco M, Tregnaghi A, Del Fiore P, Nitti D, Rossi C. 2010. Early (sentinal lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases. *Cancer*, 116: 1201-9.
117. Peak SC, Griffith KA, Johnson TM. 2006. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*, 109: 100-108.
118. Pendas S, Shons A, Reintgen D. 1999. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *American Surgery*, 65: 500-506.
119. Phan GQ, Messina JL, Sondak VK, Zager JS. 2009. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control*, 16: 234-239.
120. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, van Hattum LH, Teule GJ. 1997. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gammaprobe and vital dye guidance. *World Journal of Surgery*, 21: 788-792.
121. Platz A, Hansson J, Ringborg U. 1998. Screening of germline mutations in the CDK4, CDKN2C and TP53 genes in familial melanoma; a clinical-based population study. *Journal of National Cancer Institute*, 89: 697-702.

122. Reinhold U, Berkin C, Bosserhoff AK, Deutschmann A, Garbe C, Gläser R, Hein G, Krähn G, Peter RU, Rappl G, Schitteck B, Seiter S, Ugurel S, Volkenandt M, Tilgen W. 2001. Interlaboratory evaluation of a new reverse transcriptase polymerase chain reaction-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating melanoma cells: a multicenter study of the Dermatologic Cooperativ Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 19: 1727.
123. Remp H. 2005. Lymph-node radiodetection in breast cancer: results of a clinical study and a development of a quantitative approach [Dissertation]. Universität Freiburg.
124. Reynolds HM, Dunbar PR, Uren RF, Blackett SA, Thompson JF, Smith NP. 2007. Three dimensional visualisation of lymphatic drainage in patients with cutaneous melanoma. *Lancet Oncology*, 8: 806-812.
125. Rhodes AR. 2011. Prognostic usefulness of sentinel lymph node biopsy for patients who have clinically node negative localized primary invasive cutaneous melanoma – a bayesian analysis using informative published reports. *Archives of Dermatology*, 147: 408-414.
126. Roaten JB, Pearlman N, Gonzalez R, Gonzalez R, McCarter MD. 2005. Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Archives of Surgery*, 140: 85-89.
127. Roeder C, Schuler-Thurner B, Berchtold S. 2005. MAGE-A3 is a frequent tumor antigen of metastasized melanoma. *Archives of Dermatological Research*, 296: 314-319.
128. Roest MA, Keane FM, Agnew K, Hawk JLM, Griffith WAD. 2001. Multiple squamous skin carcinomas following excess sunbed use. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94: 636-637.
129. Ross MI, Reintgen DS. 1998. Role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the detection of melanoma nodal metastases. *European Journal of Cancer*, 34: 7-11.
130. Rousseau DL, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF. 2003. Revised American Joint Committee on cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*, 10: 569-574.
131. Rughani MG, Swan MC, Adams TS, Middleton MR, Ramcharan RN, Pay A, Birch JF, Coleman DJ, Cassell OC. 2011. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: The Oxford ten year clinical experience. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* [E-pub ahead of print]
132. Rutkowski P, Zurawski Z, Dziewirski W, Falkowski S, Dziewirski W, Nasierowska-Guttmejer A, Switaj T. 2006. In transit/ local recurrences in melanoma patients after sentinel node biopsy and therapeutic lymph node dissection. *European Journal of Cancer*, 42: 159-164.
133. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, Shargorodsky J, Blazer DG, Rees R. 2007. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel node biopsy. *Surgery*, 141: 728-735.
134. Sahin S, Rao B, Kopf AW, Lee E, Rigel DS, Nossa R, Rahman IJ, Wortzel H, Marghoob AA, Bart RS. 2000. Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma. Corroboration of a prognostic model. *Cancer*, 80: 1426-1431.
135. Saltman BE, Ganly I, Patel SG, Coit DG, Brady MS, Wong RJ, Boyle JO, Singh B, Shaha AR, Shah JP, Kraus DH. 2010. Prognostic implication of sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Head and Neck*, 32: 1686-1692.

136. Salvat JH, Margonari D. 2008. Choc anaphylactique au bleu patente lors de la recherche du ganglion sentinelle. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 48: 459-461.
137. Satzger I, Meier A, Hoy L, Völker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. 2011. Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: An analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. *Annals of Surgical Oncology*, 18: 514-520.
138. Savoia P, Fava P, Caliendo V, Osella-Abate S, Ribero S, Quaglino P, Macripo G, Benengo MI. 2011. Disease progression in melanoma patients with negative sentinel lymph node: does false-negative specimens entirely account for this phenomenon? *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology* [Epub ahead of print].
139. Schauer AJ, Becker W, Reiser M, Possinger K. 2005. *The Sentinel lymph node concept*. Berlin: Springer Verlag.
140. Schendera C. 2008. *Regressionsanalyse mit SPSS*. München: Oldenbourg Verlag
141. Scheri RP, Essner R, Turner RR. 2007. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, 14: 2861-2866.
142. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR. 1999. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Annals of Surgical Oncology*, 6: 95-101.
143. Schünke M. 2005. *Prometheus, Lernatlas der Anatomie Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. Erste Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.
144. Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC 2nd, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, Urist MM, Stromberg AJ, Hagendoorn L, McMasters KM. 2010. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Archives of Surgery*, 145: 622-627.
145. Seiter S, Rappl G, Tilgen W, Ugurel S, Reinhold U. 2001. Facts and pitfalls in the detection of tyrosinase mRNA in the blood of melanoma patients by RT-PCR. *Recent Results Cancer Research*, 158: 105-112.
146. Sekula-Gibbs SA, Shearer MA. 2011. Sentinel Node Biopsy should be offered in thin Melanoma with mitotic rate greater than one. *Dermatological Surgery* [Epub ahead of print].
147. Sondak VK, Zager JS. 2010. Who is to blame for false-negative sentinel node biopsies in melanoma? *Annals of Surgical Oncology*, 17: 670-673.
148. Spanknebel K, Coit DG, Bieligg SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. 2005. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *American Journal of Surgical Pathology*, 29: 305-317.
149. Spatz A, Stock N, Batist G, van Kempen LC. 2010. The biology of melanoma prognostic factors. *Discovery Medicine*, 10: 87-93.
150. Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff AK. 2000. MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Research*, 20: 5041-5044.
151. Stang A, Stegmaier C, Hakulinen T, Jöckel KH. 2001. Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996. *European Journal of Cancer*, 10: 407-415.
152. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF. 2005. Ultrasound examination of sentinel lymph nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, 12: 18-23.

153. Starz H, Bachter D, Balda BR, Gerstel C, Büchels H. 1999. Qualitative und quantitative Auswertung der Sentinel Lymphknoten bei malignen Hauttumoren. *Nuklearmedizin*, 22: 253-260.
154. Starz H, Balda BR. 2003. Sentinel Lymphonodektomie beim malignen Melanom. *Der Onkologe*, 9: 611-617.
155. Starz H, Haas CJ, Schulz GM, Balda BR. 2003. Tyrosinase RT-PCR as a supplement to histology for detecting melanoma and nevus cells in paraffin sections of sentinel lymph nodes. *Modern Pathology*, 16: 920-929.
156. Starz H. 2004. Pathology of the sentinel lymph node in melanoma. *Seminars of Oncology*, 31: 357-362.
157. Stolz W, Riemann A, Cognetta AB. 1994. ABCD-rule of dermatology; a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *European Journal of Dermatology*, 4: 521-527.
158. Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C. 2010. Tumoren der Haut Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Thiemeverlag.
159. Teltzrow T, Osinga J, Schwipper V. 2007. Reliability of sentinel lymph-node extirpation a diagnostic method for malignant melanoma of the head and neck region. *International Journal of oral and maxillofacial surgery*, 36: 481-487.
160. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, Eggermont AM. 2009. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*, 20: 22-29.
161. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. 2005. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylen blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *American Journal of Surgery*, 189: 263-239.
162. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, Cook M, Theaker J, Fallowfield M, O'Neill T, Ruka W, Bliss JM. 2004. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *New English Journal of Medicine*, 350: 757-766.
163. Thomas JM. 2008. Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *British Medical Journal*, 336: 7650.
164. Thomas JM. 2009. Prognostic false-positivity in the sentinel node in melanoma. *Nature Clinical Practise Oncology*, 5: 18-23.
165. Thomas JM. 2010. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: the gulf between presentation and reality. *SKINmed Journal*, 8: 222-224.
166. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S. 1995. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Research*, 5: 255-260.
167. Untersteiner H. 2007. Statistik und Datenauswertung mit Excel und SPSS. Stuttgart: Facultas Verlags- und Buchhandels-gesellschaft.
168. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, McCarthy WH, Quinn MJ, Roberts JM, Shaw HM. 2000. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. *Archives of Surgery*, 135: 1168-1172.
169. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF. 1998. Demonstration of second tier lymph nodes during preoperativ lymphosintigraphy for melanoma: incidence varies with primary tumor site. *Annals of Surgical Oncology*, 5: 517-521.

170. Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. 2011. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 29: 1479-1487.
171. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Graveland WJ, van Geel AN, Kliffen M, Eggermont AM. 2006. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *European Journal of Cancer*, 42: 372-380.
172. van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BB, Hoefnagel CA. 2003. The additional value of SPECT/ CT system. *Journal of Nuclear Medicine*, 44: 1413-1420.
173. Vogt H, Bachter D, Büchels H, Steinfeld D, Wawroschek F, Wengenmair H, Wagner T. 2001. Das Konzept des Wächterlymphknotens: Stand und klinische Bedeutung. *Deutsches Ärzteblatt*, 98: 408-434.
174. Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Hölzel D. 1999. Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt*, 50: 470-478.
175. Vries de E, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AAM, Coebergh JW. 2003. Changing epidemiology of malignant melanoma in Europe 1953-1997, rising trends in incidence and mortality but recent stabilization in Western Europe and decreases in Skandina-via. *International Journal of Cancer*, 107: 119-126.
176. Wang X, Heller R, Van Voorhis N, Cruse CW, Glass F, Fenske N, Berman C, Leo-Messina J, Rappaport D, Wells K, DeConti R, Moscinski L, Stankard C, Puleo C, Reintgen D. 1994. Detection of submicroscopic lymph node metastases with polymerase chain reaction in patients with malignant melanoma. *Annals of Surgery*, 220: 768-774.
177. Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Polsky D, Mazumdar M, Osman I. 2009. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma. *Cancer*, 115: 869-79.
178. Weiguo L, Stall A, Shivers SC, Lin J, Haddad F, Glass F, Lyman G, Reintgen DS. 2000. Clinical relevance of molecular staging for melanoma. *Annals of Surgery*, 231: 795-803.
179. Weinberg J, Waldman FM, Zhou M, Bukowski RM. 1950. Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surgical Gynaecology and Obstetrics*, 90: 561-567.
180. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O. 2010. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunology*, 10: 1-9.
181. Wollina U, Burroni M, Torricelli R, Gilardi S, Dell'Eva G, Helm C, Bardey W. 2007. Digital dermoscopy in clinical practise: a three-centre analysis. *Skin Research Technology*, 13: 133-142.
182. Wollina U, Karte K, Hipler UC, Knöll B, Kirsch K, Herold C. 2000. Serum protein s-100beta in patients with malignant melanoma detected by an immunoluminometric assay. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 126: 107-110.
183. Wollina U, Kilian U, Henkel U, Schaarschmidt H, Knopf B. 1991. The initial steps of tumor progression in melanocytic lineage: a histochemical approach. *Anticancer Research*, 11: 1405-1414.

184. Wright B, Scheri RP, Ye X, Faries M, Turner RR, Essner R, Morton DL. 2009. The importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Archives of Surgery*, 143: 892-900.
185. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E, Dahiya M, Yao K, Godellas C, Shoup M, Aranha GV. 2011. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma. *American Journal of Surgery*, 201: 324-327.
186. Zbigniew I, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Rukaet W. 2006. Survival analysis and clinicopathological factors associated with false negative sentinel lymph node. *Annals of Surgical Oncology*, 13: 1655-1663.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Dr. med. U. Wollina, Professor für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Chefarzt der Abteilung Dermatologie und Allergologie des Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt für die Vergabe des interessanten Themas, die wertvollen Hinweise und die ständige Diskussionsbereitschaft.

Aufrichtig danken möchte ich auch meiner Betreuerin Frau Oberärztin Dr. med. G. Hansel für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die hilfreichen Anmerkungen beim Verfassen der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dipl. med. C. Werner, Prüferin des Tumorzentrums Dresden und den niedergelassenen dermatologischen Kollegen für den Abgleich fehlender Verlaufsdaten.

Ebenso möchte ich mich bei meiner lieben Familie bedanken, die mich zum Medizinstudium und zur Arbeit an diesem Thema ermutigt hat, sowie meinem Ehemann, der mich in allen Phasen der Doktorarbeit moralisch unterstützt hat.

Lebenslauf



Persönliche Daten:

Name: Josefine Beger geborene Scheibner
Anschrift: Schubertstraße 8 01307 Dresden
Telefon: 01744205571
0351/3124728
Email-Adresse: JosiScheibner@aol.com
Geburtsdatum: 15.10.1987
Geburtsort: Dresden
Nationalität: Deutsch
Eltern: Vater Dipl. med. G. Scheibner
Mutter Jeanette Scheibner
Geschwister: Henriette Scheibner
Emilie Scheibner
Familienstand: verheiratet mit Marcel Beger

Schulische Ausbildung:

1994-1998 Grundschole Hutbergschole Dresden-Weiig
1998-2006 evangelisches Kreuzgymnasium Dresden
2006 Ablegen des Abiturs mit Notendurchschnitt 1,2

Studium:

Ab 2006 Medizinstudium an der TU Dresden medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
2008 Ablegen des Physikums mit Notendurchschnitt 1,5
WS 2008/2009 Famulatur in der orthopädischen Ambulanz Universitätsklinikum Dresden
SS 2009 Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie Universitätsklinikum Dresden
WS 2009/2010 Famulatur in der Klinik für Dermatologie und Allergologie Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
SS 2010 Auslandsfamulatur in der Klinik für Orthopädie und Traumatologie Narzadu Ruchu Wroclaw, Polen
Famulatur in der Privatpraxis für Kinderheilkunde Dr.med.Brunhild Mörseburg Dresden
2009-2011 Doktorarbeit zum Thema: Sentinel-Lymphonodektomie beim malignen Melanom, Klinik für Dermatologie Krankenhaus Dresden Friedrichstadt
WS 2010/2011 Auslandsfamulatur in der Klinik für Plastische Chirurgie und

Verbrennungsmedizin Msida, Malt

SS 2011	<p>Präsentation eines E-Posters zum Thema: VALUE AND PRACTICAL MANAGMENT OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY (SLNB) IN MALIGNANT MELANOMA WITH THE AID OF PATIENT BASE OF DERMATOLOGIC CLINIC DRESDEN-FRIEDRICHSTADT, GERMANY im Rahmen des World Congress of Dermatology 2011 in Seoul, Südkorea</p> <p>Famulatur in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Universitätsklinikum Dresden</p>
2011/2012	<p>chirurgisches Tertial des Praktischen Jahres, sowie Teilnahme an Bereitschaftsdiensten in der Klinik für Unfall und Wiederherstellungschirurgie Universitätsklinikum Dresden</p> <p>Chirurgisches Tertial in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie Universitätsklinikum Dresden</p>